

プロタイプの構造・発現解析. 第34回日本免疫学会 (2004)

- 42) 川崎綾, 土屋尚之, 深沢徹, 橋本博史, 徳永勝士. APRIL(TNFSF13)遺伝子多型と SLE 発症および病態との関連の解析. 第34回日本免疫学会 (2004)
- 43) 人見祐基, 土屋尚之, 川崎綾, 鈴木毅, 深沢徹, Bejrachandra S, Chandadnayingyong D, Suthipinittharm P, Tsao BP, 橋本博史, 本田善一郎, 徳永勝士. SLE 感受性におけるヒト CD72 遺伝子多型およびヒト FCGR2B 遺伝子多型の遺伝子間相互作用. 第34回日本免疫学会 (2004)
- 44) 黒木喜美子, 白石充典, ラズバラリンダ, 土屋尚之, 徳永勝士, 神田大輔, 前仲勝実. 関節リウマチ (RA) 関連 Leukocyte Immunoglobulin-like Receptor (LIR) 1 ハプロタイプの構造・発現解析. 第27回日本分子生物学会 (2004)
- 45) 土屋尚之. 遺伝子多型解析および発現解析による関節リウマチ関連遺伝子の検討. 厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業リウマチ研究班合同公開シンポジウム, 東京 (2005年2月8日)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

- 1) 岡本 尚、田中清隆、長谷川順一: NF- κ B 活性化抑制剤 (特願 2004-3727) (特願 2004-3728)
- 2) 金澤 智、岡本 尚: ヒト関節リウマチの病態を再現するトランスジェニック非ヒト哺乳動物 (特願 2004-66218)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II. 分担研究報告書

関節リウマチの臨床経過における各種自己抗体の測定意義に関する研究

分担研究者 中野正明 (新潟大学医学部保健学科 教授)

研究要旨

最近開発された抗環状シトルリン化ペプチド(CCP)抗体は診断面での有用性は報告されているが、疾患活動性との関連については十分解明されていない。一方、リウマトイド因子(RF)に関しては、これまでの多くの報告ではIgMクラスが主に検出される測定法にて検討されている。しかしながら、関節リウマチ(RA)の多方面において、IgMクラスのRFに比べてIgAクラスが臨床的に有用性が高いという報告が多い。そこで、RAの疾患活動性と各種自己抗体との関連を検討する目的で、疾患活動性が改善した臨床経過において、抗CCP抗体とELISA法によるクラス別RFを経時的に測定して、従来法によるRFと対比して検討した。その結果、全体の72検体においてはCRPと各自己抗体との有意の関連は認めなかった。しかし、各症例の臨床経過の8割前後において、各種自己抗体はCRPと類似した推移を示し、疾患活動性を反映することが示唆された。特に比較的短い臨床経過での、活動性の大きな変動において、抗CCP抗体やIgA-RFにてその傾向が顕著であった。最近評価の高い抗CCP抗体は、個々の症例の臨床経過における疾患活動性をも反映する指標であることが明らかにされた。

A. 研究目的

多くの施設におけるリウマトイド因子(RF)の測定には、IgMクラスを主に検出する各種の方法が長らく用いられている。これらの測定法は抗原抗体の凝集する特性を利用したものであり、IgMの凝集力が強いことによるRFとして検出されるのである。近年、IgGクラスRFの測定法やガラクトース欠損IgGを抗原とした測定法も開発されている。しかし、これらのRFの関節リウマチ(RA)における感度・特異度や疾患活動性との関連性については、高い評価は得られていない。RFについては、IgMクラスに比べてIgAクラスが多方面において臨床的に有用性が高いという報告が比較的多い。

最近開発された抗環状シトルリン化ペプチド(CCP)抗体はRAに対する感度と特異度が共に高く、診断面での有用性が報告されているが、疾患活動性との関連については十分解明されていない。そこで、

RAの疾患活動性と各種自己抗体との関連を検討する目的で、RAの疾患活動性の改善した臨床経過において抗CCP抗体とELISA法によるクラス別RFを経時的に測定し、従来法によるRFと対比して検討した。

B. 研究方法

対象は、新潟大学医歯学総合病院第二内科で診療したRAの内、最低8週間以上の間隔でCRPが0.5mg/dl以上低下した経過において、経時的に血清ないし血漿を採取・保存できた30例(72検体)である。なお、明らかな感染症状を有する時期の検体は除外した。性別は、男性2例、女性28例であり、年齢は27~78歳、平均57.7歳であった。

臨床経過は、平均間隔が43週の38経過を評価したが、間隔の内訳は、8~25週が21例、26~50週が7例、51週以上が10例であった。23例は1経過のみの

評価であったが、6例では2つの経過が、1例においては3つの経過が評価され、これらの合計が38経過である。

抗CCP抗体は、AXSIS-SHIELD DIAGNOSTICS社製のキットで測定した。通常の測定範囲を超える高値陽性例は、再度希釈して定量値を求めた。ELISA法によるクラス別RFの測定は、IgMおよびIgAクラスを測定した。抗原としては市販のウサギIgG(R-IgG)を用い、R-IgGの5μg/ml液を96穴プレートに1晩固相した。検体としては血清あるいは血漿を100倍希釈した。二次抗体はPeroxidase標識抗ヒトIgAおよびIgM抗体を用い、基質としてO-phenylene diamineを用いて発色反応させ、硫酸で反応を停止後、OD490nmにて吸光度測定を行った。なお、各クラスRF高値RA血清を段階希釈してそれぞれ測定して標準曲線を作成し、各検体の定量化を行った。比較としての従来法のRFは、ラテックス免疫比濁法であり、当病院中央検査部での測定である。

以下に今回の検討項目を列記する。

- 1) CRPと各自己抗体との相関性
- 2) 各自己抗体間の相関性
- 3) 臨床経過における各自己抗体とCRPとの変動の一致性
- 4) 各自己抗体の臨床経過における変動
- 5) 経過における治療変更の有無での各自己抗体の変動の比較
- 6) 経過におけるCRPの変動幅の違いによる各自己抗体の変動の比較

なお、自己抗体の変動の検討においては、基準範囲内での変動例は検討から除外した。

(倫理面への配慮)

検体採取に際しては、十分なインフォームドコンセントを得て行った。

C. 研究結果

38の臨床経過全体では、CRPは前後で平均4.64mg/dlから1.37mg/dlと推移し、統計学的に有意の変動であった($p<0.01$)。これら38の各臨床経過の前後における治

療状況は、抗リウマチ薬変更が12経過、抗リウマチ薬変更に加えてステロイド増量を行ったものが8経過、治療法の変更なしが18経過であった。72検体における各種自己抗体の陽性率は、従来法RFが92%で最も高く、次いで抗CCP抗体が88%、IgMおよびIgA-RFは共に79%であったが、これらの陽性率に有意差はなかった。

- 1) 72検体において、CRPと各自己抗体との相関性を検討したが、いずれの自己抗体においても有意の相関は認めなかった。
- 2) 各自己抗体間の相関については、抗CCP抗体はIgA-RFと弱い相関を認めたものの($r=0.25$, $p=0.033$)、従来法RF、IgM-RFとは有意の相関を認めなかった。従来法RFはIgM-RFと強く相関し($r=0.68$, $p<0.001$)、IgA-RFとも相関した($r=0.56$, $p<0.001$)。IgM-RFとIgA-RFも有意に相関した($r=0.28$, $p=0.018$)。
- 3) 各自己抗体とCRPとの変動の一致性の検討では、基準範囲内での変動例を除外すると、各自己抗体とも、80%前後の経過でCRPの低下に一致して減少する推移を示した。臨床経過を25週以内か26週以上かに分けて同様に検討した結果では、25週以内の比較的短い経過において、抗CCP抗体とIgA-RFにて、CRPとの変動一致率が90%程度に上昇したが、従来法RFとIgM-RFでは一致率が70%程度に低下する結果であった(図1)。臨床経過が26週以上の症例では、CRPと各自己抗体の変動一致率は80%前後で大差なかった(図2)。
- 4) 臨床経過における各自己抗体の変動では、いずれの自己抗体もこれらの経過で有意に減少した(図3、図4)。いずれの自己抗体も、前後の抗体価の比較は10:7程度であり、前値の抗体価の30%程度が低下する結果であった。
- 5) 前述のように臨床経過における治療

に変更のあったのは20例で、変更のなかったのは18例である。この両群において各自己抗体の変動について比較したが、各自己抗体の変動とも群間で大きな差異は認めなかった。

- 6) 経過中のCRPの変動幅が2.0mg/dl以上か否かで2群に分けて各自己抗体の変動を検討した。表1に示すように各群ともCRPは有意に低下したが、変動幅の大きい群では抗CCP抗体のみが大きく変動する結果であった。変動幅の小さい群では、従来法RFとIgA-RFがわずかながら有意の変動を示した。

D. 考察

これまでの多くの検討により、抗CCP抗体におけるRA診断面での有用性は確立しており、最近の検討では抗CCP抗体では、重症度判定、予後予測、RA発症予測などの多方面での有用性も報告されてきている。クラス別RFに関するこれまでの検討では、IgA-RFが疾患活動性、関節外症状、骨破壊の進行などと関連するという報告が多い。

さて、一般にRFなどの自己抗体は個々の症例で値に大きなばらつきがあるため、多数例で一時点での抗体と疾患活動性との関連を検討しても、関連が認められないことは十分想定される。しかし、個々の症例の臨床経過において自己抗体と疾患活動性との関連を検討した報告は少ない。

今回の検討でも、疾患活動性の指標として取り上げたCRPと各自己抗体は全体では全く関連しなかった。しかし、個々の症例の臨床経過においては、80%程度の症例で、各自己抗体ともCRPと一致した変動を示した。CRPとの変動一致性では短期的には抗CCP抗体とIgA-RFがやや優れている結果であった。また、変動幅の面では、特にCRPの大きく変動する経過において、抗CCPの変動が大きい結果であった。今後は、今回とは逆に、臨床的に増悪した経過において、各自己抗体の推移を検討することも重要と思われる。

E. 結論

RAの疾患活動性が改善した臨床経過の8割前後において、各種自己抗体はCRPと平行して推移し、疾患活動性を反映することが示唆された。特に比較的短い間隔での、活動性の大きな変動の経過において、抗CCP抗体にてその傾向が顕著であった。従って、最近評価の高い抗CCP抗体は、多数症例の全体では疾患活動性との相関は認めないものの、個々の症例の臨床経過においては、疾患活動性をも反映する指標であることが明らかにされた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 中野正明、村上修一、黒田 毅、伊藤 聡、下条文武. 抗CCP抗体の経時的評価の有用性に関する検討. 中部リウマチ 35(1): 26-27, 2004

2. 学会発表

- 1) 中野正明、原田 隆、村上修一、長谷川 尚、黒田 毅、下条文武. 抗CCP抗体の経時的評価の有用性に関する検討. 第15回中部リウマチ学会発表、2003年9月
- 2) 中野正明、安城淳哉、中枝武司、村上修一、黒田 毅、伊藤 聡、下条文武. 抗CCP抗体の疾患活動性の指標としての有用性の検討. 第48回日本リウマチ学会発表、2004年、4月

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図1. 各自己抗体のCRPとの変動の一致性の比較
経過25週以内の症例での比較

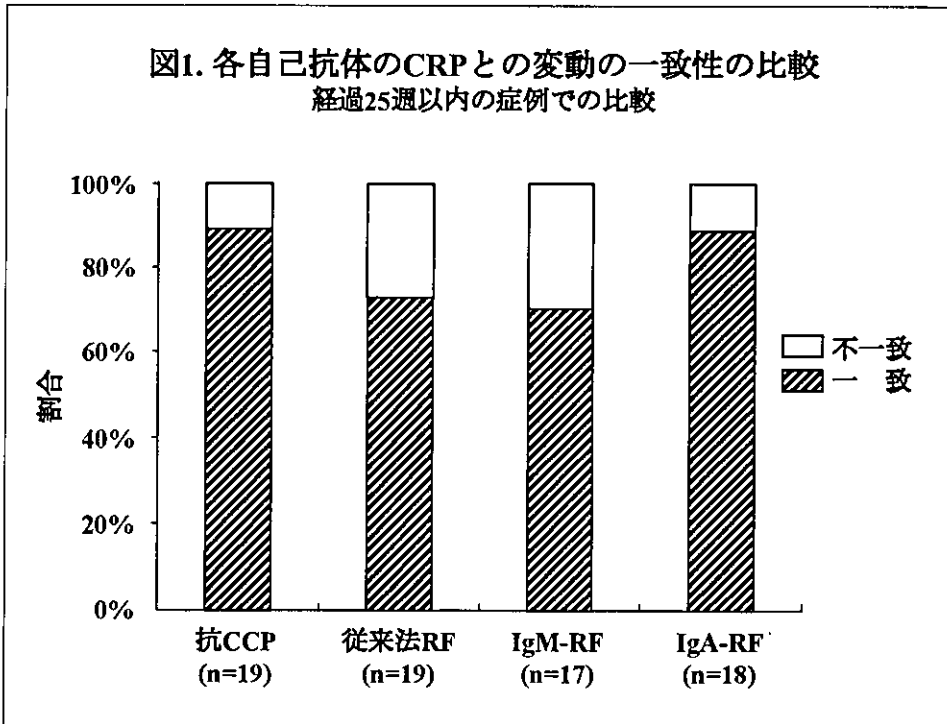


図2. 各自己抗体のCRPとの変動の一致性の比較
経過26週以上の症例での比較

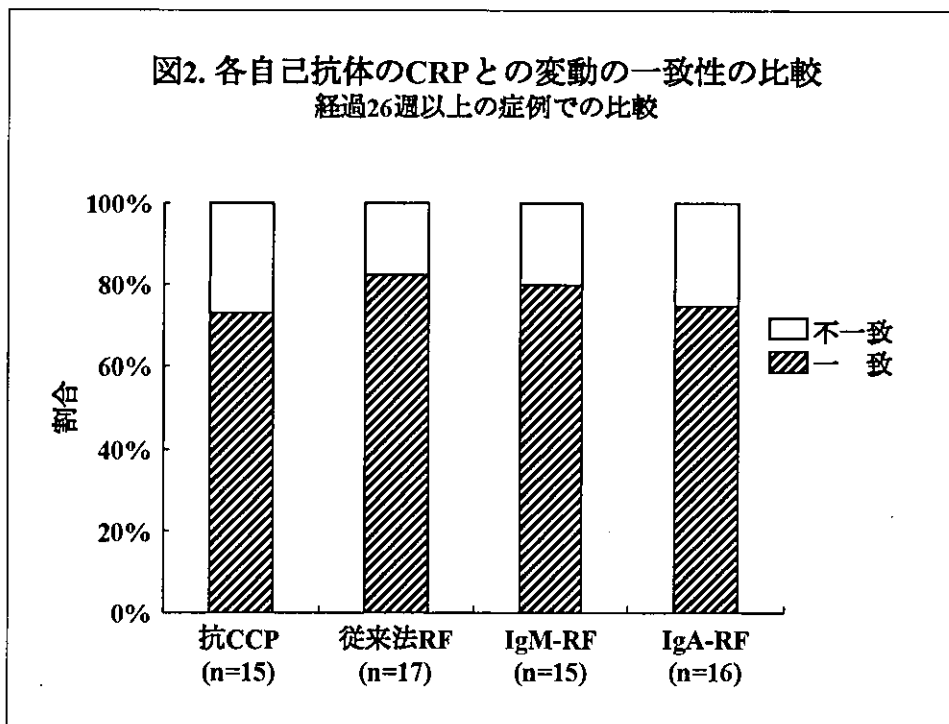


図3. 経過前後での自己抗体の比較(1)

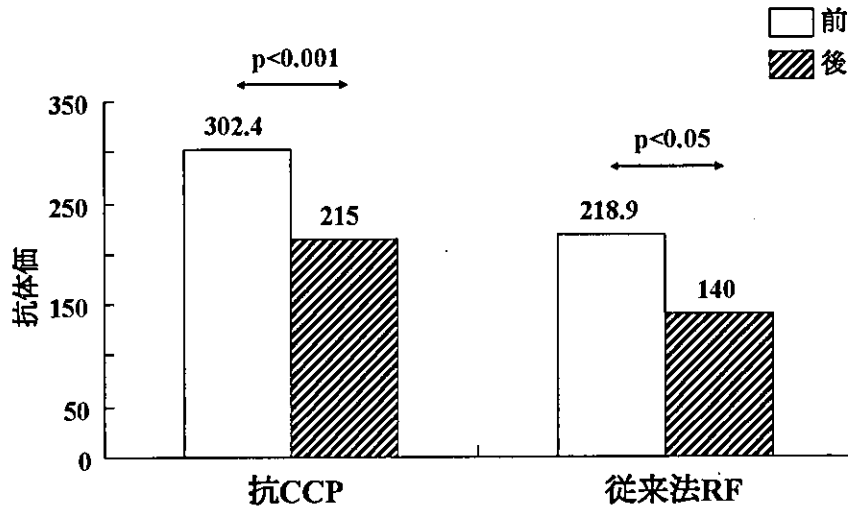


図4. 経過前後での自己抗体の比較(2)

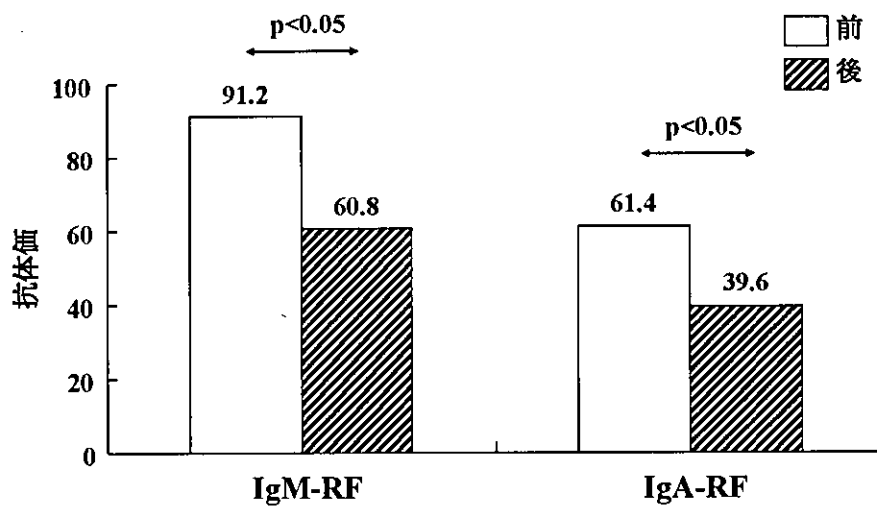


表1. CRPの変動幅の違いによる検査値の推移の比較

	CRP2.0mg以上 (n=18)	P	CRP2.0mg未満 (n=20)	P
CRP	7.66 → 1.97	<0.001	1.93 → 0.83	<0.001
抗CCP	381 → 232	<0.001	232 → 199	n.s.
従来法RF	219 → 102	n.s.	219 → 174	<0.05
IgM-RF	51 → 44	n.s.	128 → 76	n.s.
IgA-RF	58 → 28	n.s.	64 → 50	<0.05

自己抗体による関節リウマチの早期診断と臨床経過予測に関する研究

分担研究者 三森経世 (京都大学大学院医学研究科臨床免疫学 教授)

研究要旨

シトルリン化蛋白である Filaggrin およびその環状化ペプチド CCP に対する自己抗体が RA の新たな自己抗体として注目されている。昨年度は、初診時に RA 分類基準を満たさない関節炎症例の追跡調査により、初診時に抗 CCP 抗体が陽性であれば後に RA と診断される可能性が高く、RF よりも RA の診断予測に優れていることを示した。本年度は同コホートの RA 確定例について、抗 CCP 抗体の有無は炎症活動性や関節外症状とは相関しないが、抗 CCP 抗体陽性 RA 例は陰性 RA 例に比してより強力な DMARDs 療法の用いられており、Larsen スコアによる 1 年後の関節 X 線像の進行度も有意に高度であることが証明された。これらの成績は抗 CCP 抗体が RA の早期診断ばかりでなく予後予測や治療経過予測にも有用であり、RA の診断基準を満たしていなくても DMARDs による早期治療を開始する指針となりうる可能性を示唆するものである。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) は全身性自己免疫疾患に分類されるにもかかわらず、これまで他の膠原病のような疾患特異的自己抗体の報告は少なく、たとえあってもほとんど追試がなされていなかった。リウマトイド因子はこれまで RA において臨床的に利用される唯一の血清マーカーであるが、その RA における感度は 60-80% であり、他疾患にも検出されるため特異度は低い。我々はこれまでにカルパイン (カルシウム依存性中性プロテアーゼ) の特異的阻害蛋白であるカルパスタチンに対する自己抗体が RA をはじめとするリウマチ疾患に検出されることを報告してきた。しかし、これらの自己抗体は RA の病因病態論上は興味深いものであったが、RA 以外の疾患にも検出されることから RA の早期診断には有用な血清マーカーとはならなかった。

一方近年、RA の新たな自己抗体としてシトルリン蛋白である Filaggrin およびその環状化ペプチドである CCP (cyclic citrullinated peptide) に対する自己抗体が

注目されている。昨年度は RA の診断確定前における抗 CCP 抗体の有用性をリウマトイド因子 (RF) と比較して同抗体が RA の早期診断に有用であることを示したが、本年度は昨年度に報告した初診時未確定関節炎 100 例のコホートのさらなる追跡とともに、RA の臨床経過における抗 CCP 抗体の意義を検討した。

B. 研究方法

- 1) 対象：初診時に診断が確定しなかった関節痛または関節炎を主訴とする患者 100 例を対象とし、インフォームドコンセントを得て血清を採取・保存した。
- 2) 対象患者の追跡：初診時に採取保存した血清について抗 CCP 抗体と RF を測定し、その後の転帰を追跡した (最長 3 年 8 ヶ月)。
- 3) 抗体測定法：抗 CCP 抗体の測定には MBL 社 ELISA キット (DiasatTM Anti-CCP, カットオフ値 5.0U/ml) を用い、RF の検出にはラテックス免疫比濁法 (カットオフ値 11.7IU/ml) を用いた。
- 4) 関節 X 線写真：最終的に RA と診断さ

れた症例については、初診時と1年後に撮影した両側手のX線写真についてLarsenスコアを算出し、抗CCP抗体の有無と骨破壊の進行の関連を比較した。

(倫理面への配慮) 京都大学医の倫理委員会の承認のもとに、患者血清はすべてインフォームドコンセントを得て採取した。

C. 研究結果

1)初診時未診断関節炎患者における抗CCP抗体とRFの陽性率と最終転帰：初診時未診断関節炎患者100例中、抗CCP抗体は35例(35%)、RFは46例(46%)に陽性であった。2004年10月までに39例がRA、37例が非RA疾患と診断され(各々疑い例を含む)、24例が診断未確定であった。昨年度の報告時よりさらに3例がRAと確定診断された。

2)初診時血清マーカーによる層別化と最終診断(表1)：抗CCP抗体陽性35例中27例(77%)が後にRAと診断されたが(うち5例はDMARDsを開始した疑診例)、同抗体陰性65例の中から後にRAと診断されたのは12例(18%)(疑診3例)であった。RF陽性48例中25例(52%)(疑診5例)が後にRAと診断されたのに対し、RF陰性52例中後にRAとされたのは14例(27%)(疑診3例)であった。回帰性リウマチの2例(抗CCP抗体陽性)、未確定関節炎の1例(抗CCP抗体陰性)がこの1年間でRAと確定診断された。

3)RAにおける抗CCP抗体と臨床症状・検査所見との関連(表2)：最終的にRAと診断された38例について臨床症状および初診時検査所見と抗CCP抗体の関連を検討した。関節外症状、検査所見のいずれも抗CCP抗体の有無と相関は見られなかったが、抗CCP抗体陽性群ではRFの抗体価のみが有意に高値を示した。

4)RAにおける抗CCP抗体と臨床経過の相関：治療開始後の臨床経過を追跡し得たRA20例を抗CCP抗体で層別化し、関節症状および炎症反応の経過を検討した(図1)。抗CCP抗体高値陽性群は低値

／陰性群よりも治療開始時の圧痛関節数が多く、赤沈値が高値であった。しかし、いずれの群においても、治療後の各パラメーターは治療開始前に比較して有意に改善していた。さらに、両群の治療内容を検討したところ、抗CCP抗体高値群では低値・陰性群よりもブシラミン、MTX、GSTといったより強力なDMARDs使用頻度が高く、DMARDs併用の頻度が高い傾向が認められた(表3)。

5)関節X線上の骨破壊進行度と抗CCP抗体の関連：治療開始後のX線所見(両手)を追跡し得たRA14例について抗CCP抗体で層別化し、Larsenスコアの変化を比較した。抗CCP抗体高値陽性例では1年および2年後のLarsenスコアがベースラインに比して有意に進行したのに対し、抗体低値／陰性例では有意の進行を認めなかった(図2)。1年後のLarsenスコアの変化率(Δ Larsen)は2群間で有意差を認めた。同様に他の初診時血清マーカーで層別化して1年後の Δ Larsenを比較したところ、RFでは有意差が認められたが、MMP-3およびCRPと骨破壊進行の間の相関は認められなかった(図3)。

D. 考察

FilaggrinはかつてRAに検出されると報告されたいわゆる「抗ケラチン抗体」および核周囲因子(perinuclear factor)の対応抗原として同定された蛋白で、皮膚などの角質化上皮組織に分布し、サイトケラチンの凝集に関与すると考えられている。近年、アルギニン残基がシトルリンに変換されたシトルリン化Filaggrinおよびその人工的な環状化ペプチドであるCCPに対する自己抗体がRAの新たな自己抗体として注目されている。

我々の昨年度までの検討では、抗CCP抗体は日本人RAにおいても感度と特異度に優れていることが明らかとなり、さらに初診時にRA分類基準を満たさない関節炎／関節痛症例の追跡調査により、初診時に抗CCP抗体が陽性であれば後にRAと診断される可能性が高く、RFより

も RA の診断予測に優れていることが示された。本年度はこのコホートをさらに追跡して、抗 CCP 抗体が RA の早期診断に有用であることをさらに裏付けた。

しかし、その一方で、抗 CCP 抗体の有無は炎症活動性とは関連せず、関節外症状とも関連しなかった。しかし、抗 CCP 抗体陽性 RA 例は陰性 RA 例に比してより強力な DMARDs 療法が用いられており、Larsen スコアによる 1 年後の関節 X 線像の進行度も有意に高度であることが証明された。RF にも X 線進行との相関が認められたが、MMP-3 や CRP とは相関がなかった。

これらの成績は抗 CCP 抗体が RA の早期診断ばかりでなく予後予測や治療経過予測にも有用であり、RA の診断基準を満たしていなくても DMARDs による早期治療を開始する指針となりうる可能性を示唆するものである。

E. 結論

初診時に RA 分類基準を満たさない関節炎症例でも抗 CCP 抗体が陽性であれば後に RA と診断される可能性が高く、その診断予測率は RF よりも優れていた。抗 CCP 抗体は RA の早期診断と予後予測に有用であり、RA 早期治療の指針となりうる可能性がある。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hirakata M, Suwa A, Kuwana M, Sato S, Mimori T, Hardin JA. Association between autoantibodies to the Ku protein and DPB1*. *Arthritis Rheum.* 52(2):668-669, 2005.
- 2) Kaneko Y, Hirakata M, Suwa A, Satoh S, Nojima T, Ikeda Y, Mimori T. Systemic lupus erythematosus associated with recurrent lupus enteritis and peritonitis. *Clin Rheumatol.* 23: 351-354, 2004
- 3) Miyachi K, Hirano Y, Horigome T,

Mimori T, Miyakawa H, Onozuka Y, Shibata M, Hirakata M, Suwa A, Hosaka H, Matsushima S, Komatsu T, Matsushima H, Hankins RW, Fritzler MJ. Autoantibodies from primary biliary cirrhosis patients with anti-p95c antibodies bind to recombinant p97/VCP and inhibit in vitro nuclear envelope assembly. *Clin Exp Immunol.* 136(3):568-573, 2004

- 4) Furuya T, Hakoda M, Tsuchiya N, Kotake S, Ichikawa N, Nanke Y, Nakajima A, Takeuchi M, Nishinarita M, Kondo H, Kawasaki A, Kobayashi S, Mimori T, Tokunaga K, Kamatani N. Immunogenetic features in 120 Japanese patients with idiopathic inflammatory myopathy. *J Rheumatol.* 31(9):1768-74, 2004
 - 5) Kawabata D, Tanaka M, Fujii T, Umehara H, Fujita Y, Yoshifuji H, Ozaki S, Mimori T. Ameliorative effects of follistatin-related protein/TSC-36/FSTL1 on joint inflammation in a mouse model of arthritis. *Arthritis Rheum.* 50(2):660-668, 2004
 - 6) 三森経世：抗リウマチ薬の臨床応用の現状と今後の展望。痛みと臨床 5(1):17-24, 2005
 - 7) 三森経世：関節リウマチの新たな自己抗体?抗シトルリン化タンパク抗体。内科 93(2):233-236, 2004
 - 8) 三森経世：抗リウマチ薬。現代医療 36(3):733-738, 2004
 - 9) 三森経世：自己抗体-最新の進歩-。炎症と免疫 12(3):291-292, 2004
 - 10) 三森経世：抗リウマチ薬。Rheumatology Clinical Update 11:11-15, 2004
 - 11) 三森経世：膠原病と自己抗体。日本内科学会雑誌 93(9):1951-1956, 2004
- ### 2. 学会発表
- 1) 三森経世：自己抗体からみた関節リウマチの早期診断と臨床経過の予測（シンポジウム：早期関節リウマチの診断と治療）。第 48 回日本リウマチ学会，岡山，2004 年 4 月
 - 2) 三森経世：膠原病と自己抗体-最近の

話題（教育講演）．第101回日本内科学会，東京，2004年4月

3) 三森経世：膠原病診療における自己抗体の意義（特別講演）．第16回中部リウマチ学会，名古屋，2004年9月

4) 三森経世：膠原病・リウマチ性疾患における自己抗体の意義（特別講演）．第19回日本臨床リウマチ学会，東京，2004年11月

5) 三森経世：自己抗体による関節リウマチの早期診断（ワークショップ：関節リウマチの早期診断と早期治療）．第19回日本臨床リウマチ学会，東京，2004年11月

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1. 初診時診断未確定関節炎100例の転帰

転帰	初診時抗 CCP 抗体		初診時 RF	
	+	-	+	-
	(35)	(65)	(48)	(52)
RA	22	9	20	11
RA 疑い (DMARDs on)	5	3	5	3
他のリウマチ性疾患	7	30	15	2
診断未確定	1	23	8	16
	P<0.00001		p=0.010	

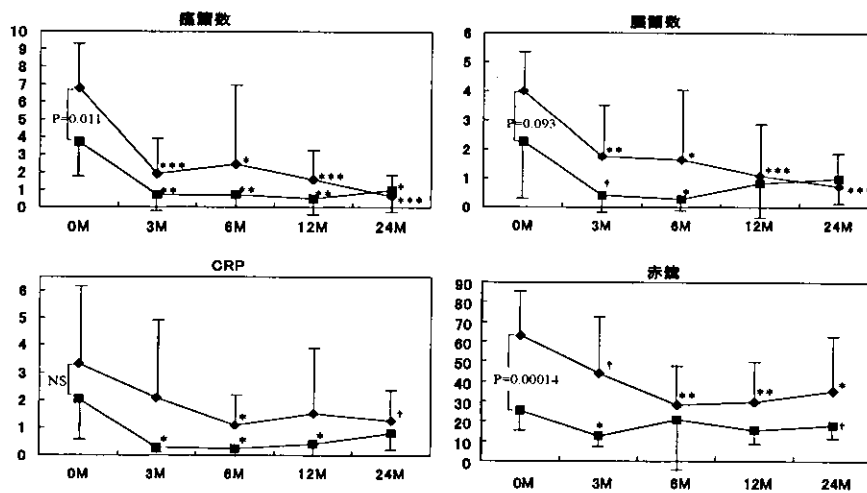
表2. RA 関節外症状・検査所見と抗 CCP 抗体の相関

症 状	抗 CCP 抗体		P 値
	+	-	
	(24例)	(14例)	
間質性肺炎	21%	21%	N.S.
皮下結節	17	7	N.S.
乾燥症候群	16	14	N.S.
レイノー現象	0	7	N.S.
PBC	0	7	N.S.
血管炎	4	0	N.S.
何らかの関節外症状	33%	36%	N.S.
MMP-3	145 ± 185	167 ± 168	N.S.
CRP (mg/dl)	2.8 ± 4.6	1.7 ± 2.1	N.S.
赤沈値 (mm/h)	49 ± 28	39 ± 38	N.S.
リウマトイド因子	74%	50%	N.S.
	147 ± 190	21 ± 19	P=0.0054

表3. 抗 CCP 抗体と RA の治療

使用薬剤	抗 CCP 抗体	
	≥20 (13例)	<20 (7例)
Bucillamine	85%	43%
Sulfasalazine	38%	29%
MTX	31%	14%
GST	23%	0
Actarit	8%	14%
Auranofin	0	29%
Leflunomide	8%	0
Glucocorticoid	38%	29%
DMARDs Combination	62%	7%

図1. 臨床経過と抗 CCP 抗体の関連



†P<0.1, *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 for 0M

◆ a-CCP ≥ 20 (13例) ■ a-CCP < 20 (7例)

図2. 抗 CCP 抗体と関節 X 線所見進行度の関連

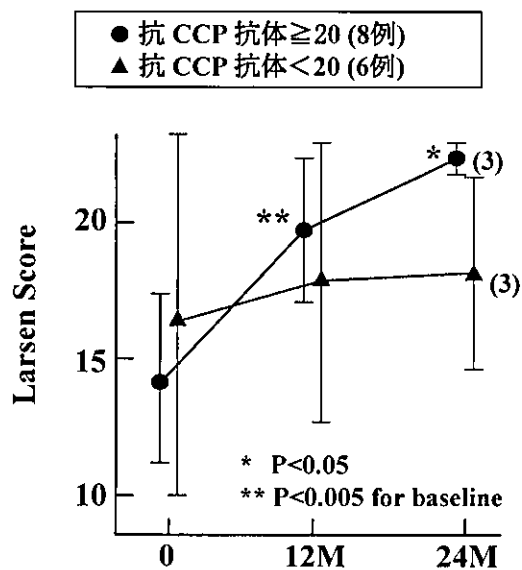
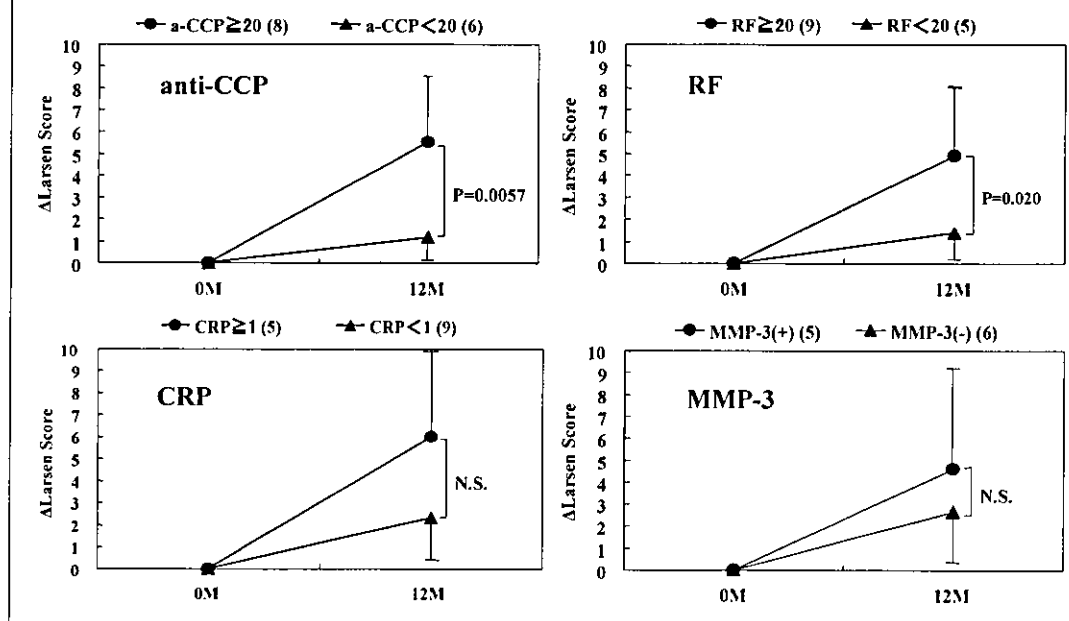


図3. 各種血清マーカーと関節 X 線所見進行度の関連



関節リウマチにおける滑膜炎と骨変化:両手関節 MRI による経時的変化に関する研究

分担研究者 上谷雅孝 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・放射線生命科学講座 教授)

研究要旨

RA の診断確定症例において、両手関節の MRI および X 線撮影による経時的観察を行った。RA で認められる骨変化は滑膜炎の活動性上昇との相関が高いが、骨髄浮腫は一過性的変化であるのに対して、骨浸食はより永続的な変化であることが示された。MRI で認められる骨変化は X 線所見における骨関節破壊の予後を推測する因子になりうる。

A. 研究目的

経過観察症例における MRI の経時変化を観察し、滑膜炎と骨変化の関係および X 線変化との関係を検討する。

B. 研究方法

2 回以上の MRI を行った RA 患者 46 名 (男 11 名, 女 35 名, 平均年齢 54.5 歳) を対象とした。初回 MRI からの期間は 2 回目 (n=46) が平均 8.4 ヶ月, 3 回目 (n=35) が平均 17.2 ヶ月, 4 回目が平均 27.8 ヶ月 (n=13)。MRI は両手関節を同時に撮像した。滑膜炎の活動性は dynamic study の最大立ち上がり速度 (e-rate) で判定した。初回 MRI において骨変化があった患者グループと骨変化がなかったグループ, 左右手関節に分けて骨変化のあった手関節と骨変化のなかった手関節に大別し, MRI における骨変化の経時的推移と滑膜炎の活動性との関係および X 線所見の予後との関係を分析した。X 線所見は Modified Sharp/Genant score を用い, 骨浸食と関節裂隙狭小化の程度に基づき, 片手毎に 0-100 点のスケールでスコアをつけた。

(倫理面への配慮)

対象者にはあらかじめ本研究の目的と MRI 検査の方法を十分に説明し, 同意を

得た。造影剤, X 線フィルムなどの実費は研究費で負担した。

C. 研究結果

初回 MRI において骨変化のなかった患者群 (Patient A) と骨変化のあった患者群 (Patient B) は各 17 名および 29 名であった (表 1)。発症から MRI までの期間, CRP および MMP-3 の値はいずれも group B で大きく, 有意差がみられた。左右の手関節毎にみた場合 (表 2), 骨変化のなかった手関節 (Hand A) は骨変化のあった手関節 (Hand B) に比べて X 線スコアおよび滑膜炎の e-rate が有意に低かった。

表 3 に MRI による経過観察の結果を示す。hand A 群では, MRI の回数が増加するにつれて骨髄浮腫および骨浸食の頻度が増加し, 4 回目では約半数の手関節に骨変化が認められた。これに対して hand B 群では骨髄浮腫は減少, 骨浸食は増加を示し, 4 回目では骨髄浮腫が約 6 割, 骨浸食が全例に認められた。骨変化の出現は e-rate の増加を伴うが, 骨髄浮腫出現に伴う e-rate の増加率 (平均 156%) は骨浸食の出現に伴う増加率 (平均 133%) に対して有意に高かった。骨髄浮腫および骨浸食の減少は, いずれも e-rate の減少 (それぞれ平均 82% と 60%) を伴っていた。

図 2 に X 線所見 (Sharp/Genant score)

の経過を示す。Hand B 群は Hand A 群と比較して、X 線所見の進行が有意に強く認められた。

D. 考察

RA 症例において初回 MRI の滑膜炎活動性 (e-rate) と骨変化の頻度に相関がみられたことはいままでに報告してきた通りの結果である。

今回の経過観察では、骨髄浮腫が骨浸食よりも滑膜炎の活動性上昇と相関が高いことが示された。骨髄浮腫と骨浸食の違いは、初回 MRI で骨変化がみられた関節で明らかで、骨髄浮腫が次第に減少するのに対して、骨浸食は頻度が増加していた。これらの結果は骨髄浮腫が滑膜炎による一過性の反応性変化であるのに対して、骨浸食は永続性の高い変化であることを示す。しかし、少数であるが骨浸食が消失していることは無視できない。骨髄浮腫と骨浸食の区別が全て正しいかどうかとも問われる点である。X 線所見との経時的変化も含めた比較が必要と思われる。

X 線所見との比較では、初回 MRI で骨変化がみられた関節はそうでない関節よりも X 線所見の進行が強く認められた。これは他の研究者による報告と矛盾せず、MRI が RA の骨関節破壊の予後判定に有用であることが示すものである。今後の課題は、経過観察症例を増やすこと、MRI 所見と X 線所見の比較により MRI 上の骨浸食が X 線上の骨浸食に対応するかどうかを検討することである。

E. 結論

RA で認められる骨変化は滑膜炎の活動性上昇との相関が高いが、骨髄浮腫は一過性の変化であるのに対して、骨浸食はより永続的な変化であることが示された。MRI で認められる骨変化は X 線所見における骨関節破壊の予後を推測する因子になりうる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 上谷雅孝, 他: RA の MRI, 特集「RA の早期診断とガイドライン」, 関節外科 23: 1014-1021, 2004
- 2) 上谷雅孝, 他: 早期関節リウマチの画像診断, 九州リウマチ 24: 1-5, 2004
- 3) 上谷雅孝: 関節疾患の MRI, 特集「骨・軟骨疾患の画像診断」, The BONE 18: 593-597, 2004
- 4) 上谷雅孝: 骨軟部領域の最近の話題, 特集「放射線診療の過去・現在・未来, 最先端技術の臨床応用」, 日獨医報 50, 2005 (in press)

2. 学会発表

- 1) 上谷雅孝: 早期関節リウマチにおける滑膜炎と骨変化, 第日本医学放射線学会, 横浜, 04.4.9
- 2) 上谷雅孝: シンポジウム: 早期関節リウマチの診断と治療, 第 48 回日本リウマチ学会総会, 岡山, 04.4.16
- 3) 上谷雅孝: 早期関節リウマチの MRI, 第 13 回造影剤と放射線シンポジウム, 東京, 04.6.12
- 4) 上谷雅孝: 早期関節リウマチの MRI, パラレルイメージングシンポジウム, 東京, 04.10.2
- 5) 上谷雅孝: 関節疾患の画像診断, 第 386 回長崎医学会例会, 佐世保, 04.10.8
- 6) 上谷雅孝: 北米放射線学会, シカゴ, 早期関節リウマチの画像診断, 第 24 回日本画像医学会, 東京, 04.2.19
- 7) 上谷雅孝: 関節の MRI: 最近の話題, 第 60 回九州地方会特別講演, 福岡, 04.2.27

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1：初回 MRI で骨変化のなかった患者群 (Patient group A) と骨変化のあった患者群 (Patient group B) における臨床データ. NS=有意差なし

	Patient A (n=17)	Patient B (n=29)	
平均年齢	54.0	54.5	NS
発症から MRI までの期間(m.)	4.4	6.9	P<0.05
CRP (mg/dl)	1.2±0.21	2.5±2.96	P<0.05
IgM-RF (+)	67%	60%	NS
Anti-CCP Ab (+)	61%	73%	NS
MMP-3 (ng/ml)	87.1±82.1	246.5±120.1	P<0.01

表 2：初回 MRI で骨変化のなかった手関節群 (Hand A) と骨変化のあった手関節群 (Hand B) における X 線スコア (modified Sharp/Genant score) および滑膜の-e-rate

	Hand A (n=47)	Hand B (n=45)	
X-ray score (0-100)	0.43±0.9	3.06±5.5	p<0.01
e-rate	6.5±2.3	9.9±4.0	p<0.01

図 1：初回 MRI で骨変化のなかった手関節群（Hand A）と骨変化のあった手関節群（Hand B）における，1-4 回目の MRI 上の骨変化の推移

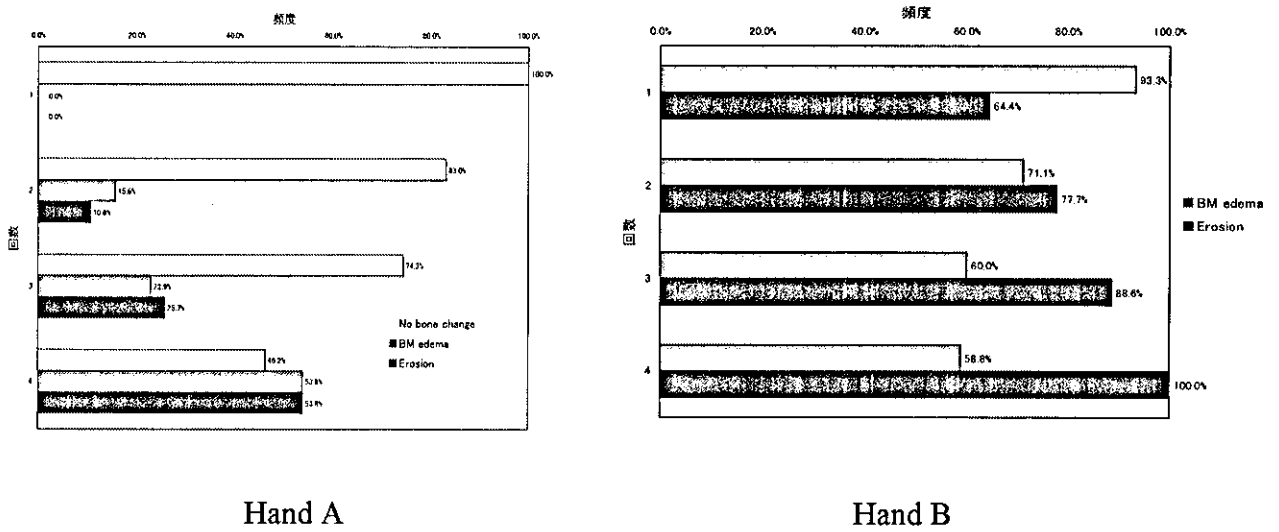
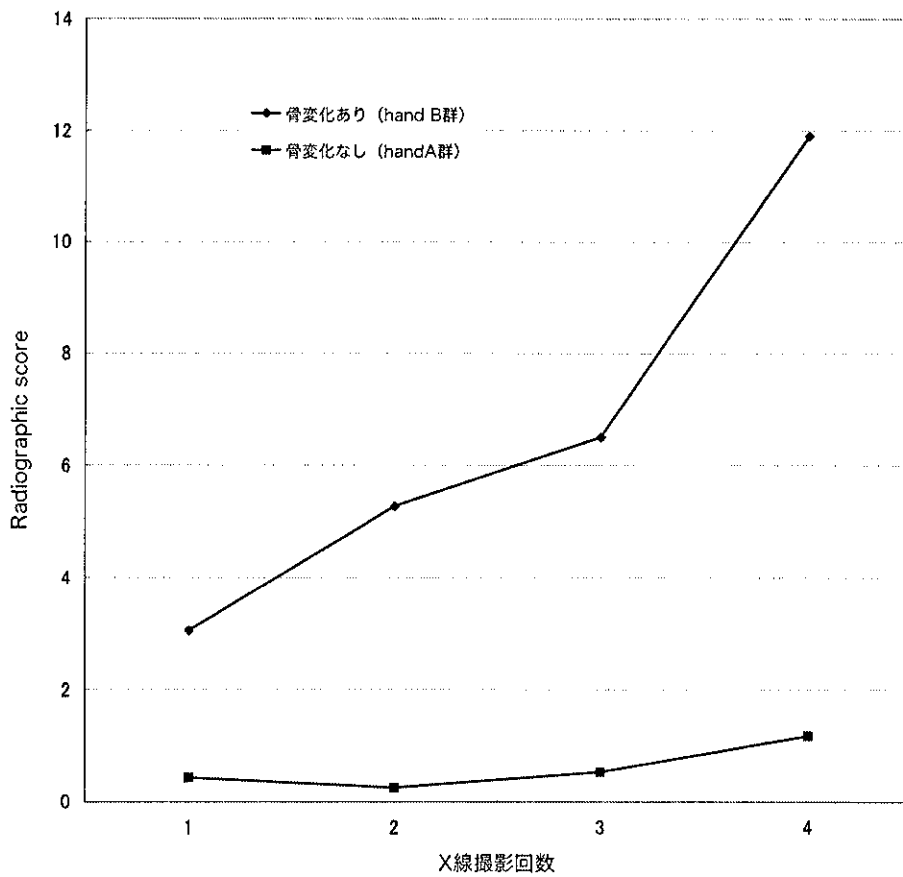


図 2：初回 MRI で骨変化のない手関節（Hand A 群）と骨変化のある手関節（Hand B 群）における X 線所見（modified Sharp/Genant score）の経過



前向き症例対照研究データベースによる関節リウマチの 早期診断基準案作成と臨床経過予測

主任研究者 江口勝美 (長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・制御学講座 (第一内科) 教授)

研究要旨

私たちは、関節炎患者を初診時から前向き臨床研究のプロトコールでフォローアップし、関節リウマチ (RA) 血清マーカー、MRI での早期骨関節画像所見および疾患遺伝子解析を組み合わせ、RA 早期診断基準案の作成および関節破壊を修飾する因子の抽出を試みた。フォローアップ後に診断が確定した RA と non-RA の 2 群間での多変量解析では、抗 CCP 抗体もしくは IgM-RF 陽性 (血清マーカー)、対称性手・指滑膜炎陽性 (MRI)、骨浸食陽性 (MRI) の 3 項目が鑑別に有用なマーカーとして抽出され、これらのスコアリングにより効率よく RA の早期鑑別診断が可能であった。次にこれらマーカーを用いた早期 RA の層別化を試みた。抗 CCP 抗体陽性患者群では、抗 CCP 抗体陰性患者群より有意差をもって、MRI での骨髄浮腫が強く認められた。抗 CCP 抗体に HLA-DRB1*0405 allele を組み合わせると、骨髄浮腫の分布は HLA-DRB1*0405 allele 陽性・抗 CCP 抗体陽性の患者群に、より多く検出されることがわかった。今回の検討では、血清マーカー、MRI での早期骨関節画像所見および疾患遺伝子の解析は RA 早期鑑別診断と関節破壊の予後予測に重要であると考えられ、これら結果を、今後の prospective study で確認して行きたい。

A. 研究目的

RA の骨・関節傷害は RA 発症後早期 (発症後 1~2 年以内) にもっとも強く進行するので、RA の機能的予後および生命予後を改善するには、より **“早期から RA を診断”** し、その骨・関節傷害の予後を **“適切に早期から予測する”** ことがもっとも大切である。近年、抗 CCP 抗体を含む RA 特異的血清マーカーの同定に加え、骨・関節傷害を早期より検出する画像手段としての MRI の重要性、および RA の発症および骨・関節傷害の進展への遺伝的背景の関わりなどがわかってきた。今回、関節炎患者を対象とする前向き臨床研究のプロトコールを用い、これらマーカーによる RA 早期診断基準案の作成および関節破壊を修飾する因子の抽出を試みた。

B. 研究方法

対象はインフォームド・コンセントが得られた関節炎患者であり、6 ヶ月おきのフォローアップで、各々以下に示す血清マーカーと MRI の検査を行い、フォローアップの過程で診断を確定した。

HLA-DRB1 0405 allele は初回検査時の採血で検討した。

血清マーカー

CRP、抗 CCP 抗体、IgM-RF、MMP-3 を評価項目とした。

MRI

両手同時撮像 MRI で評価した。MRI 所見は滑膜炎に加え、単純 X 線での骨びらんの先行病変とされる 骨髄浮腫 と MRI での骨びらん を評価項目とした。

(倫理面への配慮)

個々人に対しては、文書でのインフォームド・コンセントが得られている。疾