

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。

(倫理面への配慮)

前述のように、血清検体の余りの研究目的での保存・使用に承諾の得られた症例であり、倫理的に配慮している。

C. 研究結果

対象の症状は関節痛が最も多かったが、紅斑などの各種皮膚症状、発熱、レイノー現象、乾燥症状、指の冷感・こわばり、呼吸器症状、RF陽性や抗核抗体陽性の精査目的などきわめて多岐にわたった。当初の検討では、28例がRAと診断され(1群)、65例がRA以外の膠原病と診断され(2群)、残る69例がリウマチ膠原病以外の疾患あるいは特記すべき異常所見が認められないと判断された(3群)。2群の内訳は、シェーグレン症候群(SjS)20例、強皮症(SSc)16例、全身性エリテマトーデス(SLE)7例、混合性結合組織病(MCTD)5例、抗リン脂質抗体症候群(APs)4例、筋炎1例、その他12例であった。

1群、2群、3群のRF陽性率は順に75%、58%、23%であり、同じく抗CCP抗体の陽性率は順に89%、5%、1%であった(図1)。すなわちRAでは抗CCP抗体がRFより陽性頻度が高い傾向であったが有意差はなかった($P=0.11$)。一方、2群、3群では、抗CCPはRFに比べて有意に陽性頻度が低く(共に $P<0.001$)、抗CCP抗体の特異度は97%ときわめて高かった(図2)。

最終的な対象である323例は精査の結果、66例が1群のRAと診断され、111例が2群と診断され、残る146例が3群と判断された。2群の内訳は、SjS33例、SSc24例、SLE9例、MCTD9例、ベーチェット病6例、甲状腺疾患6例、APS5例、筋炎5例、その他14例であった。なお、ステロイドの影響などによるMMP-3高値が疑われた症例は検討対象から除外した。

1群、2群、3群のRF陽性率は順に77%、56%、22%であり、抗CCP抗体の陽性率は同じく順に79%、4%、3%であった。また、MMP-3の異常高値例の割合は、同じく順に52%、0%、1%であった(図3)。すなわちRAでは抗CCP抗体とRFの陽性頻度は大差なかったが、2群、3群では、抗CCP抗体はRFに比べて有意に陽性頻度が低く、抗CCP抗体

の特異度は97%と高かった。一方、MMP-3はRAにおける陽性率は抗CCP抗体より有意に低かったが、特異性はほぼ100%ときわめて高かった。抗CCP抗体陽性あるいはMMP-3異常高値のいずれかを認める症例は、1群では66例中61例に及んだが、2群では4例(4%)、3群では5例(3%)であった。すなわち、抗CCP抗体とMMP-3を相加的に評価することで、RAにおける感度が上昇し(92%)、特異度も高く維持される(96%)結果であった(図4)。

各種自己抗体の経時的評価の検討では、基準範囲内での変動例を除外すると、各自己抗体とも80%前後の臨床経過で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クラスRFにて、CRPとの変動一致率が90%程度に上昇した。

臨床経過における各種自己抗体の抗体価は前値の抗体価の70%程度にいずれも有意に減少した。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結果では、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抗体のみ有意に大きく変動した(表1)。

D. 考察

RA以外の各種の膠原病・リウマチ性疾患においては、関節痛、関節腫脹、手指のこわばりなど、RA類似の症状で初発することが多い(SLE、ベーチェット病、強皮症、MCTDなど)。実際に、発症早期にRAと誤診されるSLEがかなり存在する。臨床検査の上でも、各種の膠原病・リウマチ性疾患において、RFが様々な出現頻度で認められる。従って、このような症例を対象に抗CCP抗体の測定意義を検討することはきわめて重要と考えられる。

当初の結果で、RAではRFに比べて抗CCP抗体の陽性頻度が高い傾向が得られたことは従来の報告とほぼ一致している。一方、2群および3群においてRFがかなり高い陽性率を示したのに対して、抗CCP抗体の陽性率はRFに比べて有意に低かった。今後、リウマチ膠原病が疑われる新患例に対して、RFでなく抗CCP抗体を用いて初期スクリーニングをすることにより、RAの早期診断ならびにRAと他の膠原病の鑑別診断がより明確に行われる可能性が示唆された。

MMP-3 を含めた最終的な検討では、2 群・3 群では抗 CCP 抗体の陽性率が低く、RA における抗 CCP 抗体の特異度の高さが再確認されたが、MMP-3 の特異性は抗 CCP 抗体以上に高い結果であった。また、RA では抗 CCP 抗体陽性と MMP-3 の高値が共に認められる症例より単独で認められる症例が多かった。従って、リウマチ膠原病が疑われる症例に対して、抗 CCP 抗体と MMP-3 を併用して初期スクリーニングすることにより、RA の早期診断がより明確に行われる可能性が示唆された。

一方、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が多い。しかし、個々の症例の臨床経過において抗 CCP 抗体などの自己抗体が疾患活動性と関連する可能性を考慮し今回検討を行った。その結果、約 80% の症例で各自己抗体とも CRP と一致した変動を示し、CRP との変動一致性では短期的には抗 CCP 抗体と IgA クラス RF が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

抗 CCP 抗体は RF より RA に対する感度、特異度がともに高く、リウマチ膠原病が疑われる症例における RA の早期診断ならびに鑑別診断の面できわめて有用と考えられた。さらに、抗 CCP 抗体と MMP-3 とを組み合わせた相加的な評価もきわめて有用と考えられた。

経時的検討からは、8 割前後の臨床経過において各種自己抗体は CRP と平行して推移し、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。すなわち抗 CCP 抗体は、個々の症例の臨床経過において、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) Kurada T, Harada T, Wada Y, Oyanagi A, Ohfuchi Y, Murakami S, Hirose S, Hasegawa H, Nakano M, Gejyo F. Systemic lupus erythematosus in identical twins: a case report. *Mod Rheumatol* 15: 69-72, 2005.
- 2) Wada Y, Kuroda T, Murasawa A, Tanabe N, Nakano M, Gejyo F. Autoantibodies against oxidized low-density lipoprotein (LDL) and carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 23 (4): 482-486, 2005.
- 3) Kuroda T, Tanabe N, Harada T, Murakami S, Hasegawa H, Sakatsume M, Nakano M, Gejyo F. Long-term mortality outcome in patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 25 (4): 498- 505, 2006.
- 4) Kuroda T, Ueno M, Sato H, Murakami S, Sakatsume M, Nishi S, Nakano M, Gejyo F. A case of Takayasu arteritis complicated with glomerulonephropathy mimicking membranoproliferative glomerulonephritis: a case report and review of the literature. *Rheumatol Int* 27 (1): 103- 107, 2006.
- 5) Ajiro J, Narita I, Sato F, Saga D, Hasegawa H, Kuroda T, Nakano M, Gejyo F. SAA1 gene polymorphisms and the risk of AA amyloidosis in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 16 (5): 294- 299, 2006.
- 6) Kuroda T, Tanabe N, Sato H, Ajiro J, Wada Y, Murakami S, Hasegawa H, Sakatsume M, Nakano M, Gejyo F. Outcome of patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis in dialysis treatment. *Rheumatol Int* 26 (12): 1147- 1153, 2006.
- 7) Kuroda T, Matsuyama K, Nakatsue T, Murakami S, Hasegawa H, Nakayama H, Sakatsume M, Ueno M, Nakano M, Gejyo F. A case of mixed connective tissue disease complicated with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Clin Rheumatol* 26 (1): 101- 104, 2007.
- 8) 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.
- 9) 堂路良子, 青木摩耶子, 河合純世, 中野正明, 下条文武. 関節リウマチにおける IgM 及び IgA クラスリウマトイド因子の検索. *中部リウマチ* 36 (1): 14- 15, 2005.

- 10) 青木摩耶子, 道路良子, 山本桃子, 中野正明, 下条文武. 関節リウマチにおけるMPO-ANCAの検索. 中部リウマチ 36 (1): 18-19, 2005.
 - 11) 山本桃子, 青木摩耶子, 河合純世, 中野正明, 下条文武. 各種膠原病におけるMPO-ANCAの検索. 中部リウマチ 36 (1): 20-21, 2005.
 - 12) 河合純世, 堂路良子, 山本桃子, 中野正明, 下条文武. 各種膠原病におけるIgMおよびIgAクラスRFの検索. 中部リウマチ 36 (1): 22-23, 2005.
 - 13) 黒田 毅, 中野正明, 下条文武. アミロイドーシス. 日本医師会雑誌 134 特別号 (1): 293-296, 2005.
 - 14) 中野正明. 関節リウマチの腎障害に対する留意点. 日内会誌 94 (5): 859-863, 2005.
 - 15) 中野正明. 抗リウマチ薬による腎障害に留意しよう. 治療増刊号 87 (3): 1270-1272, 2005.
 - 16) 中野正明, 長谷川尚, 黒田 毅, 下条文武. RAにおける反応性AAアミロイドーシス. Arthritis-運動器疾患と炎症- 3 (2): 133-137, 2005.
 - 17) 黒田 毅, 佐藤弘恵, 長谷川尚, 中野正明, 下条文武. アミロイドーシス合併関節リウマチの診療. 中部リウマチ 37 (1): 10-11, 2006.
 - 18) 坂井あずさ, 寺林恵里佳, 中野正明. 全身性エリテマトーデス(SLE)患者における抗ヒストン抗体の検索. 中部リウマチ 37 (1): 14-15, 2006.
 - 19) 寺林恵里佳, 坂井あずさ, 中野正明. SLE, RA患者におけるIgGクラス抗ラクトフェリン(LF)抗体の検索. 中部リウマチ 37 (1): 16-17, 2006.
 - 20) 黒田 毅, 村上修一, 長谷川尚, 中野正明, 下条文武. Budd-Chiari 症候群を合併した抗リン脂質抗体症候群の一例. 中部リウマチ 37 (1): 56-57, 2006.
 - 21) 中野正明, 村上修一, 長谷川尚, 黒田 毅, 下条文武. 関節障害以外の要因によるMMP-3の上昇に関する検討. 中部リウマチ 37 (2): 78-79, 2006.
 - 22) 長谷川尚, 村上修一, 黒田 毅, 中野正明, 下条文武. プレドニゾロンによる薬疹を認めた全身性エリテマトーデスの1例. 中部リウマチ 37 (2): 82-83, 2006.
 - 23) 藤村健夫, 村上修一, 黒田 毅, 中野正明, 下条文武. ANCA 関連血管炎の経過中にTTPを発症した一例. 中部リウマチ 37 (2): 106-107, 2006.
 - 24) 中野正明, 菊地珠美, 村上修一, 黒田 毅, 下条文武. 新しい腎機能評価法としてのシスタチンCのRAにおける有用性. リウマチ科 36 (3): 305-311, 2006.
 - 25) 中野正明. 腎臓への副作用の評価と対策. 骨・関節・靭帯 19 (6): 485-492, 2006.
- ## 2. 学会発表
- 1) 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, 2004年4月15日~7日, 岡山.
 - 2) 中枝武司, 中野正明, 村上修一, 長谷川尚, 黒田 毅, 下条文武. 血管炎症候群における抗環状シトルリン化ペプチド(CCP)抗体測定の有用性の検討. 第102回日本内科学会講演会, 2005年4月7日~9日, 大阪.
 - 3) 中野正明, 安城淳哉, 和田庸子, 村上修一, 長谷川尚, 黒田 毅, 下条文武. 関節リウマチ(RA)の腎障害の病理組織学的解析. 第49回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2005年4月17日~20日, 横浜.
 - 4) 中枝武司, 村沢 章, 原田 隆, 和田庸子, 村上修一, 長谷川尚, 黒田 毅, 石川 肇, 中園 清, 中野正明, 下条文武. 間質性肺炎合併関節リウマチに対するシクロスポリンの使用経験. 第49回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2005年4月17日~20日, 横浜.
 - 5) 黒田 毅, 和田庸子, 安城淳哉, 村上修一, 長谷川尚, 中野正明, 下条文武. 関節リウマチによる反応性アミロイドーシス症例でのシスタチンCの有用性の検討. 第49回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2005年4月17日~20日, 横浜.
 - 6) 原田 隆, 中枝武司, 和田庸子, 石川 肇, 中園 清, 村沢 章, 黒田 毅, 中野正明, 下条文武. 関節リウマチの早期腎機能障害の評価における血清シスタチンCの有用性. 第49回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2005年4月17日~20日, 横浜.
 - 7) 安城淳哉, 和田庸子, 村上修一, 長谷川尚, 黒田 毅, 伊藤 聡, 成田一衛, 中野正明, 下条文武. SAA1の遺伝子多型の2次性

- アミロイドーシスにおける時間的影響力. 第49回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2005年4月17日~20日, 横浜.
- 8) 村上修一, 安城淳哉, 和田庸子, 長谷川尚, 黒田 毅, 下条文武, 中野正明, 村沢 章. 関節リウマチ患者の血圧に影響を与える心理社会的因子の検討. 第49回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2005年4月17日~20日, 横浜.
 - 9) 黒田 毅, 佐藤弘恵, 安城淳哉, 村上修一, 長谷川尚, 中野正明, 下条文武. アミロイドーシス合併例の診療. 第17回中部リウマチ学会, 2005年9月3日, 新潟.
 - 10) 中枝武司, 原田 隆, 村沢 章, 中園 清, 石川 肇, 豊原一作, 柏木 聡, 宮下宏子, 堀井可奈, 村上修一, 長谷川尚, 黒田 毅, 中野正明, 下条文武. 間質性肺炎合併関節リウマチに対するシクロスポリンとシクロホスファミドの有用性の比較. 第17回中部リウマチ学会, 2005年9月3日, 新潟.
 - 11) 佐藤弘恵, 和田庸子, 村上修一, 長谷川尚, 黒田 毅, 中野正明, 下条文武. 関節リウマチ患者における血中 Alpha 2-Heremans Schmid glycoprotein / Fetuin-A (AHS)濃度の検討. 第50回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2006年4月23日~26日, 長崎.
 - 12) 村上修一, 佐藤弘恵, 黒田 毅, 下条文武, 中野正明. 関節リウマチ外来患者における睡眠の質と不安, 抑うつとの関係. 第50回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2006年4月23日~26日, 長崎.
 - 13) 黒田 毅, 佐藤弘恵, 村上修一, 中野正明, 下条文武. 関節リウマチによる反応性アミロイドーシス症例の透析導入法の検討. 第50回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2006年4月23日~26日, 長崎.
 - 14) 中野正明, 佐藤弘恵, 村上修一, 黒田毅, 下条文武. リウマチ膠原病疑い新患症例における抗 CCP 抗体の測定意義—リウマトイド因子と対比して. 第50回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2006年4月23日~26日, 長崎.
 - 15) 原田 隆, 安城淳哉, 柏木 聡, 豊原一作, 堀井可奈, 宮下宏子, 阿部麻美, 石川 肇, 中園 清, 村沢 章, 村上修一, 黒田 毅, 中野正明, 下条文武. RAに対するミノサイクリン-シクロホスファミド併用療法; 症例報告. 第50回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2006年4月23日~26日, 長崎.
 - 16) 中枝武司, 小柳明久, 黒田 毅, 中野正明, 下条文武. 血清顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)高値を呈した成人ステイル病の3例. 第50回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2006年4月23日~26日, 長崎.
 - 17) 長谷川尚, 安城淳哉, 中枝武司, 村上修一, 黒田 毅, 中野正明, 下条文武. サイトメガロウイルス腸炎の2例. 第50回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2006年4月23日~26日, 長崎.
 - 18) 中野正明, 村上修一, 黒田 毅, 下条文武. ループス腎炎における抗DNA抗体と抗ヒストン抗体の病的意義の比較検討. 第49回日本腎臓学会学術総会, 2006年6月14日~16日, 東京.
 - 19) 高橋真梨子, 浅田奈緒美, 関崎奈都子, 中野正明. 抗 Peroxiredoxin1 (Prx1)抗体の検索. 第18回中部リウマチ学会, 2006年9月2日, 津.
 - 20) 関崎奈都子, 中野正明, 浅田奈緒美, 高橋真梨子. 各種膠原病における抗カルボニックアンヒドラーゼ2抗体の検索. 第18回中部リウマチ学会, 2006年9月2日, 津.
 - 21) 清水孝子, 長谷川隆志, 鈴木栄一, 村上修一, 菊地珠美, 黒田 毅, 下条文武, 中野正明. 間質性肺炎が先行した多発性筋炎の一例. 第18回中部リウマチ学会, 2006年9月2日, 津.
 - 22) 中枝武司, 斎藤真紀, 高野政彦, 田部浩行, 山本佳子, 深瀬幸子, 秋山史大, 黒田 毅, 中野正明, 下条文武. けいれん, 意識障害で発症した高安動脈炎の一例. 第18回中部リウマチ学会, 2006年9月2日, 津.
 - 23) 黒田 毅, 佐藤弘恵, 菊地珠美, 村上修一, 中野正明, 下条文武. 高安動脈炎に膜性増殖性腎炎様病変を合併した一例. 第18回中部リウマチ学会, 2006年9月2日, 津.
 - 24) 村上修一, 菊地珠美, 黒田 毅, 下条文武, 中野正明. 全身性エリテマトーデスの維持治療中に発症した皮膚筋炎の一例. 第18回中部リウマチ学会, 2006年9月2日, 津.
 - 25) 浅田奈緒美, 中野正明, 関崎奈都子, 高橋真梨子. 全身性エリテマトーデス(SLE)患者における抗C1q抗体の検索. 第18回

中部リウマチ学会, 2006年9月2日, 津.
 26) 保坂聖子, 飯野則昭, 村上修一, 黒田 毅, 上野光博, 西 慎一, 中野正明, 下条文武.
 関節リウマチに微小変化型ネフローゼ症候群を合併した一例. 第36回日本腎臓学会東部学術大会, 2006年11月3日~4日, 横浜.

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

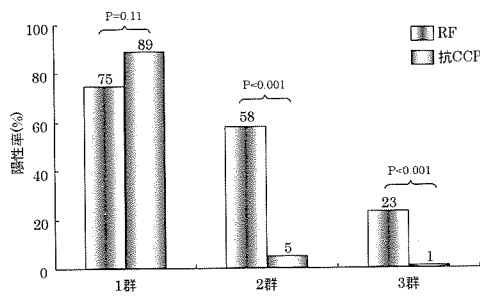


図1 各群でのRFと抗CCP抗体の陽性率の比較

図4 抗CCP抗体/MMP-3の感度と特異度

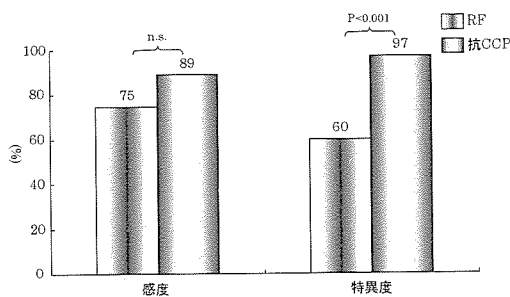
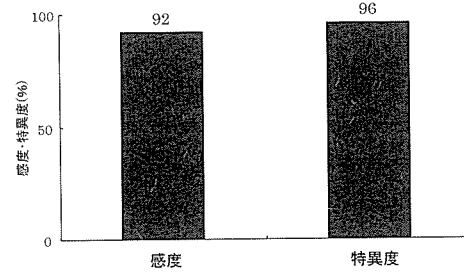
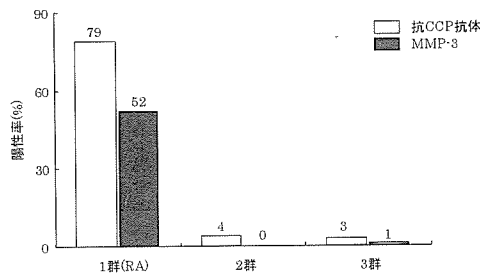


図2 RFと抗CCPの感度と特異度

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

図3 各群の抗CCP、MMP-3、RFの陽性率の比較



関節リウマチ (RA) の進展に関わる遺伝的要因の検討

分担研究者：右田清志

長崎医療センター病因解析研究部 病因解析研究部長

研究要旨

RA の重症化、関節外症状の発現の予想に、遺伝子多型の解析が有用であるか検証することを目標に研究を進めた。関節外症状を有する RA としてアミロイドーシス合併 RA 症例 33 名 (A 群) を例にとり、アミロイドーシス非合併 RA 症例 91 名 (RA 群) と比較検討した。その結果、A 群においては、シェアードエピトープ (SE) の保有率が 57.6%と RA 群 (44.5%) に比して増加していた。さらに 04*SE を 2 つ保有する比率は、A 群 36.4%、RA 群 9.9%と有意に A 群で増加していた。サイトカイン遺伝子多型においては、IL-18 プロモーター領域-137 の C キャリア (C/C、C/G) が、A 群で 33.3%、RA 群で 16.5%と A 群で有意に増加していた。これらの結果は、これら遺伝子多型が、アミロイドーシス発症に関連していることを示すだけでなく、RA の進展とも関連している可能性を示唆している。今後、遺伝子マーカーを用い、RA 発症時から予後予想を行い治療戦略をたてることは、RA の関節予後、生命予後の改善に有用であると考えられた。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) の生命予後は、一般コントロール比して悪い。その要因として、RA が進行すると関節障害による ADL の低下が出現するのみならず、種々の関節外症状が出現し生命予後を悪化させているものと考えられる。抗サイトカイン療法などの RA を緩解に導くことが可能な治療法が確立された今日、関節破壊が進行し、予後不良と考えられる RA のサブグループを抽出し、発症早期より積極的治療を行うことで RA の生命予後を改善させることが可能である。アミロイドーシスは、RA の合併症の中で最も重篤な合併症であり、RA の予後を著しく低下させている。アミロイドーシスの合併は、RA の活動性と密接に関連しており、RA の炎症、関節破壊の強い症例に合併しやすい。RA 症例をアミロイドーシスの合併の有無で 2 群に分け、これら 2 群間の遺伝子多型を比較検討することで、RA 重症度に関連する遺伝的要因の探索を行った。

B. 研究方法

インフォームドコンセントの得られた ARA の診断基準を満たす RA 124 名と健常人 63 名を対象とした。RA 124 名は、腎障害、消化管症状などアミロイドーシスの合併の臨床所見を認めない 91 名 (RA 群) と、組織学的に AA 蛋白の沈着を認めたアミロイドーシス合併 33

名 (A 群) に大別した。末梢血より DNA を抽出し、HLA-DRBI 遺伝子解析は、PCR-SSOP 法で、サイトカイン遺伝子多型は、PCR-RFLP 法、PCR-SSP 法で行った。解析したサイトカイン遺伝子は、IL-1 β -31 (プロモーター領域)、IL-18-607、-137 (プロモーター領域)、IL-10 (-1082/-819/-529) (プロモーター領域)、TGF- β codon10 (シグナルペプチド) である。

(倫理面への配慮)

本研究は長崎医療センターの倫理審査委員会の承認のもと施行され、検体を採取する前に、書面でインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

HLA-DRBI 遺伝子

シェアードエピトープ (SE) の保有率は、健常人 22.1%、RA 患者 44.5%、アミロイドーシス合併 RA 患者で 57.6%と増加した。また、04*SE (0401、0404、0405) を 2 つ保有する比率は、健常人 1.6%、RA 患者 9.9%、アミロイドーシス合併 RA 患者 36.4%と有意に増加した。

Frequency of shared epitope alleles among RA patients with or without amyloidosis and health controls

Genotype	Healthy controls n=63	RA n=91	RA+amyloidosis n=33	P	odds(95%CI)
2 SE alleles					
*04/*04	1(1.6)	9(9.9)	12(36.4)	0.0052	4.0(1.94~13.99)
*04/SE	1(1.6)	8(8.8)	1(3.0)	0.447	
SE/SE	1(1.6)	0(0)	0(0)		
1 SE alleles					
*04/X	18(28.6)	36(39.6)	13(39.4)	0.991	
SE/x	9(14.3)	10(11.0)	0(0)	0.119	

*04= DRB1 04 shared epitope (*0401 *0404 *0405 *0410)

SE= non-04 shared epitope (*0101 *1001 *1406)

X= non-SE allele

All odds ratio (OR), 95% confidence interval (95%CI) and P values were calculated by RA group and RA plus amyloidosis group.

サイトカイン遺伝子

IL-1 β -31、IL-10 (-1082/-819/-529)、TGF- β codon10 の遺伝子多型に関しては、RA 群と AA 群の間に有意差は認めなかった。IL-18 遺伝子のプロモーターの多型 (-137) を調べた結果、C アリル (C/C、C/G) を保有する比率が、RA 患者 16.5%、アミロイドーシス合併 RA 患者で 33.3%と有意差を認めた。

Distribution of IL-18 promoter genotypes in RA patients with or without AA amyloidosis.

Locus	genotype	RA patients		OR	P
		with AA amyloidosis (n=33) (%)	without AA amyloidosis (n=91) (%)		
IL-18-137	G/G	22 (66.7)	76 (83.5)	0.39 (0.16-0.98)	0.04
	C/G, C/C	11 (33.3)	15 (16.5)		

OR; odds ratio, 95%CI; 95% confidential interval

D. 考察

SE は、RA 発症を規定する遺伝的要因と考えられているが、最近の報告では、RA の重症度とも関連することが示唆されている。今回の検討結果から、SE は、RA におけるアミロイドーシス合併の予測因子として有用である可能性が示唆された。また SE の中でも DR4 の SE を 2 つ有する症例が、通常の RA に比べ有意に高いこと (odds ratio, 4.0) が明らかになった。RA の発症時点で、これらの遺伝的要因を有する症例は、RA の進行、ひいてはアミロイドーシス合併のリスクが高いサブグループと考え、積極的な RA の治療が望まれた。また、サイトカイン遺伝子多型との関連では、IL-18 のプロモーター領域 (-137C/G) との関連も明らかになった。これらの知見は RA の重症度、予後と遺伝子多型との関連を示すもので、これら遺伝子マーカーの測定が今後、RA 予後予測に有用であることと考えられた。さらにこれら遺伝子マーカーの検索により、

RA の進展、重症化が予想される症例を抽出し、これら症例には、RA 発症早期より積極的な治療を行い、RA の寛解を目指すことにより、関節破壊、関節外症状の発現、ひいては RA の予後の改善を導くことが可能になると考えられた。

E. 結論

RA の進展、関節外症状の合併、アミロイドーシス合併リスクを予測できる遺伝子マーカーを見出す目的で、炎症、免疫に関連する遺伝子の遺伝子多型と RA の進展、合併症との関連を解析した。その結果シェアードエピソード、特に 04*SE 及び IL-18-137C アリルとアミロイドーシス合併との関連が明らかになった。アミロイドーシスは、RA 重症例に発症することより、これら遺伝子マーカーの測定は、RA の進展、予後予測に有用と考えられた。

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) Kawakami A, Urayama S, Yamasaki S, Hida A, Miyashita T, Kamachi M, Nakashima K, Tanaka F, Ida H, Kawabe Y, Aoyagi T, Furuichi I, Migita K, Origuchi T, Eguchi K. Anti-apoptogenic function of TGFbeta1 for human synovial cells: TGFbeta1 protects cultured synovial cells from mitochondrial perturbation induced by several apoptogenic stimuli. *Ann Rheum Dis* 63 (1): 95-97, 2004.
- 2) Tanaka F, Migita K, Kawabe Y, Aoyagi T, Ida H, Kawakami A, Eguchi K. Interleukin-18 induces serum amyloid A (SAA) protein production from rheumatoid synovial fibroblasts. *Life Sci* 74 (13): 1671-1679, 2004.
- 3) Fumimori T, Honda S, Migita K, Hamada M, Yoshimuta T, Honda J, Fukuda T, Suzuki R, Gotoh M, Eguchi K, Aizawa H. Erythromycin suppresses the expression of cyclooxygenase-2 in rheumatoid synovial cells. *J Rheumatol* 31 (3): 436-441, 2004.
- 4) Yamasaki S, Nakashima T, Kawakami A, Miyashita T, Tanaka F, Ida H, Migita K, Origuchi T, Eguchi K. Cytokines regulate fibroblast-like synovial cell differentiation to adipocyte-like cells. *Rheumatology (Oxford)* 43 (4): 448-452, 2004.

- 5) Ishida Y, Migita K, Izumi Y, Nakao K, Ida H, Kawakami A, Abiru S, Ishibashi H, Eguchi K, Ishii N. The role of IL-18 in the modulation of matrix metalloproteinases and migration of human natural killer (NK) cells. *FEBS Lett* 569 (1-3): 156-160, 2004.
- 6) Migita K, Abiru S, Nakamura M, Komori A, Yoshida Y, Yokoyama T, Daikoku M, Ueki T, Takii Y, Yano K, Yatsushashi H, Eguchi K, Ishibashi H. Lipopolysaccharide signaling induces serum amyloid A (SAA) synthesis in human hepatocytes in vitro. *FEBS Lett* 569 (1-3): 235-239, 2004.
- 7) Ida H, Kawasaki E, Miyashita T, Tanaka F, Kamachi M, Izumi Y, Huang M, Tamai M, Origuchi T, Kawakami A, Migita K, Motomura M, Yoshimura T, Eguchi K. A novel mutation (T61I) in the gene encoding tumour necrosis factor receptor superfamily 1A (TNFRSF1A) in a Japanese patient with tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) associated with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 43 (10): 1292-1299, 2004.
- 8) Miyashita T, Kawakami A, Nakashima T, Yamasaki S, Tamai M, Tanaka F, Kamachi M, Ida H, Migita K, Origuchi T, Nakao K, Eguchi K. Osteoprotegerin (OPG) acts as an endogenous decoy receptor in tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-mediated apoptosis of fibroblast-like synovial cells. *Clin Exp Immunol* 137 (2): 430-436, 2004.
- 9) Migita K, Miyashita T, Ishibashi H, Maeda Y, Nakamura M, Yatsushashi H, Ida H, Kawakami A, Aoyagi T, Kawabe Y, Eguchi K. Suppressive effect of leflunomide metabolite (A77 1726) on metalloproteinase production in IL-1beta stimulated rheumatoid synovial fibroblasts. *Clin Exp Immunol* 137 (3): 612-616, 2004.
- 10) Migita K, Miyashita T, Maeda Y, Nakamura M, Yatsushashi H, Ishibashi H, Eguchi K. An active metabolite of leflunomide, A77 1726, inhibits the production of serum amyloid A protein in human hepatocytes. *Rheumatology (Oxford)* 44 (4): 443-448, 2005.
- 11) Takii Y, Nakamura M, Ito M, Yokoyama T, Komori A, Shimizu-Yoshida Y, Nakao R, Kusumoto K, Nagaoka S, Yano K, Abiru S, Ueki T, Matsumoto T, Daikoku M, Taniguchi K, Fujioka H, Migita K, Yatsushashi H, Nakashima M, Harada M, Ishibashi H. Enhanced expression of type I interferon and toll-like receptor-3 in primary biliary cirrhosis. *Lab Invest* 85 (7): 908-920, 2005.
- 12) Migita K, Miyazoe S, Maeda Y, Daikoku M, Abiru S, Ueki T, Yano K, Nagaoka S, Matsumoto T, Nakao K, Hamasaki K, Yatsushashi H, Ishibashi H, Eguchi K. Cytokine gene polymorphisms in Japanese patients with hepatitis B virus infection--association between TGF-beta1 polymorphisms and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 42 (4): 505-510, 2005.
- 13) Migita K, Miyashita T, Maeda Y, Aoyagi T, Kawabe Y, Nakamura M, Yatsushashi H, Ishibashi H, Eguchi K. FK506 suppresses the stimulation of matrix metalloproteinase 13 synthesis by interleukin-1beta in rheumatoid synovial fibroblasts. *Immunol Lett* 98 (2): 194-199, 2005.
- 14) Migita K, Maeda Y, Abiru S, Komori A, Yokoyama T, Takii Y, Nakamura M, Yatsushashi H, Eguchi K, Ishibashi H. Peroxynitrite-mediated matrix metalloproteinase-2 activation in human hepatic stellate cells. *FEBS Lett* 579 (14): 3119-3125, 2005.
- 15) Wang AP, Migita K, Ito M, Takii Y, Daikoku M, Yokoyama T, Komori A, Nakamura M, Yatsushashi H, Ishibashi H. Hepatic expression of toll-like receptor 4 in primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 25 (1): 85-91, 2005.
- 16) Migita K, Miyashita T, Maeda Y, Kimura H, Nakamura M, Yatsushashi H, Ishibashi H, Eguchi K. Reduced blood BDCA-2+ (lymphoid) and CD11c+ (myeloid) dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 142 (1): 84-91, 2005.
- 17) Nakamura M, Shimizu-Yoshida Y, Takii Y, Komori A, Yokoyama T, Ueki T, Daikoku M, Yano K, Matsumoto T, Migita K, Yatsushashi H, Ito M, Masaki N, Adachi H, Watanabe Y, Nakamura Y, Saoshiro T, Sodeyama T, Koga M, Shimoda S, Ishibashi H. Antibody titer to gp210-C terminal peptide as a clinical parameter for monitoring primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 42 (3): 386-392, 2005.
- 18) Migita K, Maeda Y, Abiru S, Nakamura M, Komori A, Yokoyama T, Takii Y, Mori T, Yatsushashi H, Eguchi K, Ishibashi H. Immunosuppressant FK506 inhibits matrix metalloproteinase-9 induction in TNF-alpha-stimulated human hepatic stellate cells. *Life Sci* 78 (21): 2510-2515, 2006.

- 19) Migita K, Abiru S, Maeda Y, Daikoku M, Ohata K, Nakamura M, Komori A, Yano K, Yatsushashi H, Eguchi K, Ishibashi H. Serum levels of interleukin-6 and its soluble receptors in patients with hepatitis C virus infection. *Hum Immunol* 67 (1-2): 27-32, 2006.
- 20) Abiru S, Migita K, Maeda Y, Daikoku M, Ito M, Ohata K, Nagaoka S, Matsumoto T, Takii Y, Kusumoto K, Nakamura M, Komori A, Yano K, Yatsushashi H, Eguchi K, Ishibashi H. Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 26 (1): 39-45, 2006.
- 21) Nakamura M, Takii Y, Ito M, Komori A, Yokoyama T, Shimizu-Yoshida Y, Koyabu M, Matsuyama M, Mori T, Kamihira T, Daikoku M, Migita K, Yatsushashi H, Nozaki N, Shimoda S, Ishibashi H. Increased expression of nuclear envelope gp210 antigen in small bile ducts in primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 26 (2): 138-145, 2006.
- 22) Migita K, Maeda Y, Abiru S, Nakamura M, Komori A, Yokoyama T, Takii Y, Mori T, Yatsushashi H, Eguchi K, Ishibashi H. Immunosuppressant FK506 inhibits matrix metalloproteinase-9 induction in TNF-alpha-stimulated human hepatic stellate cells. *Life Sci* 78 (21): 2510-2515, 2006.
- 23) Yokoyama T, Komori A, Nakamura M, Takii Y, Kamihira T, Shimoda S, Mori T, Fujiwara S, Koyabu M, Taniguchi K, Fujioka H, Migita K, Yatsushashi H, Ishibashi H. Human intrahepatic biliary epithelial cells function in innate immunity by producing IL-6 and IL-8 via the TLR4-NF-κB and -MAPK signaling pathways. *Liver Int* 26 (4): 467-476, 2006.
- 24) Asada Y, Isomoto H, Shikuwa S, Wen CY, Fukuda E, Miyazato M, Okamoto K, Nakamura T, Nishiyama H, Mizuta Y, Migita K, Ito M, Kohno S. Development of ulcerative colitis during the course of rheumatoid arthritis: Association with selective IgA deficiency. *World J Gastroenterol* 12 (32): 5240-5243, 2006.
- 25) Tsurumaru M, Kawasaki E, Ida H, Migita K, Moriuchi A, Fukushima K, Fukushima T, Abiru N, Yamasaki H, Noso S, Ikegami H, Awata T, Sasaki H, Eguchi K. Evidence for the role of small ubiquitin-like modifier 4 as a general autoimmunity locus in the Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 91 (8): 3138-3143, 2006.
- 26) Ikeda Y, Migita K, Ito M, Miyazato M, Okamoto K, Eguchi K, Ishibashi H, Shikuwa S. A case of classical polyarteritis nodosa complicated by ulcerative colitis. *Am J Med Sci* 332 (3): 137-139, 2006.
- 27) Migita K, Maeda Y, Abiru S, Nakamura M, Komori A, Miyazoe S, Nakao K, Yatsushashi H, Eguchi K, Ishibashi H. Polymorphisms of interleukin-1beta in Japanese patients with hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 46 (3): 381-386, 2006.
- 28) Migita K, Nakamura T, Maeda Y, Miyashita T, Origuchi T, Yatsushashi H, Nakamura M, Ishibashi H, Eguchi K. HLA-DRB1*04 alleles in Japanese rheumatoid arthritis patients with AA amyloidosis. *J Rheumatol* 33 (11): 2120-2123, 2006.
- 29) Nakamura M, Kondo H, Mori T, Komori A, Matsuyama M, Ito M, Takii Y, Koyabu M, Yokoyama T, Migita K, Daikoku M, Abiru S, Yatsushashi H, Takezaki E, Masaki N, Sugi K, Honda K, Adachi H, Nishi H, Watanabe Y, Nakamura Y, Shimada M, Komatsu T, Saito A, Saoshiro T, Harada H, Sodeyama T, Hayashi S, Masumoto A, Sando T, Yamamoto T, Sakai H, Kobayashi M, Muro T, Koga M, Shums Z, Norman GL, Ishibashi H. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 45 (1): 118-127, 2006.
- 30) Hui-Bing H, Migita K, Miyashita T, Maeda Y, Nakamura M, Yatsushashi H, Ishibashi H, Eguchi K, Kimura H. Relationship between serum resistin concentrations and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 55 (12): 1670-1673, 2006.
- 31) Migita K, Maeda Y, Miyashita T, Kimura H, Nakamura M, Ishibashi H, Eguchi K. The serum levels of resistin in rheumatoid arthritis patients. *Clin Exp Rheumatol* 24 (6): 698-701, 2006.
- 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

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環状化ペプチドCCPに対する自己抗体の早期診断, 臨床経過予測, 生物学的製剤治療の効果予測における意義を検討した. 初診時に RA 分類基準を満たさない関節炎 100 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. 初診時の抗 CCP 抗体陽性 RA 例は陰性 RA 例に比して, 治療開始時の疾患活動性が高く, より強力な DMARDs 療法が用いられており, Larsen スコアによる 1-3 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. さらに, TNF 阻害療法施行 RA 患者において抗 CCP 抗体価は EULAR 反応性 good response 群で低い傾向がみられ, 治療後有意に低下した. また, 抗 CCP 抗体例には good response は少なく no response が存在したのに対し, 抗 CCP 抗体低下ないし陰性群では半数が good response であり no response は認めなかった. これらの成績は抗 CCP 抗体が RA の予後予測や治療経過予測にも有用であり, RA の 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であり, リウマトイド因子 (RF) 以外にも種々の自己抗体が報告されている. 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.

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. 我々はこれまでに 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, 初診時未確定関節炎 100 例のコホートを追跡調査し, 抗 CCP 抗体の RA に対する診断予測率を検討するとともに, RA 確定例については臨床経過における抗 CCP 抗体の意義を検討した. さらに, 生物学的製剤を使用した RA の効果判定予測における抗 CCP 抗体および抗カルパスタチン (calpastatin: CS) 抗体の意義についても検討した.

B. 研究方法

2004 年度: 初診時診断未確定関節炎の診断における抗 CCP 抗体の意義

2001-2002 年に来院し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, 初診時に採血した血清の抗 CCP 抗体 (ELISA 法: カットオフ値 5.0 U/ml) と RF (ラテックス免疫比濁法: カットオフ値 11.7 IU/ml) を測定して, その後の転帰を追跡した (最長 4 年間).

2005 年度: RA の臨床経過予測における抗 CCP 抗体の意義

前年度のコホートから最終的に RA と診断された症例について初診時抗 CCP 抗体で層別化し, 治療開始後の疾患活動性を DAS28(v3) で評価してその推移を検討した. 関節破壊の進行度は初診時および 1 年ごとに撮影した両手 X 線写真から Larsen スコアを算出して検討した.

2006 年度: RA における TNF 阻害療法の自己抗体による効果予測

TNF 阻害療法を施行した RA 患者のうち, 治療前後で血清を採取し保存していた 37 症例 (インフリキシマブ (INF) 26 例, エタネルセプト (ETA) 11 例) を対象とし, 血清中の抗 CCP 抗体と抗 CS 抗体を測定し, TNF 阻害療法の臨床効果との関連につき検討した.

(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、患者血清はインフォームドコンセントを得て採取した。

C. 研究結果

2004年度

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。

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 4 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 4 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。

2005年度

1)RA の臨床経過と抗 CCP 抗体の関連： 臨床経過を追跡し得た RA28 例を初診時抗 CCP 抗体で層別化し、治療開始後の DAS28(v3)の推移を検討した(図 1)。抗 CCP 抗体高値陽性群(抗 CCP \geq 20)は低値・陰性群よりも治療開始時の DAS28 が有意に低値であった。両群とも治療後の DAS28 は治療開始前に比較して有意に改善し、6 ヶ月以降は群間の差は認められなくなった。しかし、抗 CCP 抗体高値群では低値・陰性群よりも作用の弱い DMARDs の使用頻度が低く、DMARDs 併用療法の頻度が有意に高かった。

2)関節 X 線上の骨破壊進行度と抗 CCP 抗体の関連： 初診時の Larsen スコアは抗 CCP 抗体の有無で有意差はなかったが、1-3 年後の Larsen スコア変化率(Δ Larsen)は抗 CCP 抗体高値陽性例では抗体低値・陰性例に比して有意に進行していた(図 2)。同様に他の初診時血清マーカーで層別化して 1-3 年後の Δ Larsen を比較したところ、RF では 1 年目でのみ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有意な相関は認められなかった。

2006年度

1) TNF 療法施行 RA 患者における治療前の抗 CCP 抗体と抗 CS 抗体の陽性率： TNF 療法施行 RA 患者 37 例中、それぞれ抗 CCP 抗体 31 例(84%)、抗 CS 抗体 16 例(43%)において陽性であった。

2) TNF 療法施行前後での抗体価の変動： TNF 療法施行前後において、抗体価の変動と臨床効果との関連性を検討したところ、抗 CCP 抗体上昇群 12 例中 good response は 1 例のみと少なく no response が 2 例存在したのに対し、抗 CCP 抗体低下群ないし陰性群では、計 21 例中 10 例が good response であり no response は認めなかった。抗 CS 抗体については一定の傾向は認められなかった(表 2)。

EULAR 反応性各群に分けて抗 CCP 抗体の変動を比較検討すると、good response 群では治療前 197 \pm 158 U/ml から治療後 135 \pm 123 U/ml と有意に低下していた。一方、moderate および no response 群では上昇している傾向が認められた(図 4)。また、治療前抗 CCP 抗体価は good response 群において低い傾向が認められ、さらに治療後には no response 群と比べ有意に低値であった(図 5)。抗 CS 抗体は EULAR 反応性との関連でも一定の傾向は認められなかった。

D. 考察

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蛋白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。

初診時に RA 分類基準を満たさない関節炎／関節痛症例コホートの追跡調査により、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裏付けた。

RA 確定例について臨床経過と抗 CCP 抗体の関連を検討すると、初診時に抗 CCP 抗体陽性であった RA 例は陰性 RA 例に比して、治療開始時の疾患活動性が高く、より強力な DMARDs 療法が用いられており、1-3 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 1 年後の 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、たとえ 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。

また、生物学的製剤を使用した RA 患者で、抗 CCP 抗体と臨床効果の関連を検討した成績では、抗 CCP 抗体価は good response 群では治療前から低い傾向が認められ、さらに治療後には good response 群でのみ有意に低下していた。治療による変動から見ると、抗 CCP 抗体上昇群 12 例中には good response は 1 例のみと少なく no response が 2 例存在したのに対し、抗 CCP 抗体低下ないし陰性群では計 21 例中 10 例が good response であり no response は認めなかった。これらの事実からは、治療前後の抗 CCP 抗体の変動が TNF 阻害療法の有効性を反映する可能性が示唆された。

E. 結論

初診時の抗 CCP 抗体陽性 RA 例は陰性 RA 例に比して、治療開始時の疾患活動性が高く、より強力な治療を必要とし、その後の関節 X 線像の進行度が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 の早期診断とともに予後予測や治療経過予測にも有用であり、RA の早期治療開始の指針となりうる可能性を示唆するものである。

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) Kawabata D, Mimori T, et al. 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.
- 2) Ichikawa Y, Mimori T, et al. Therapeutic effects of the combination of methotrexate and bucillamine in early rheumatoid arthritis: a multicenter, double-blind, randomized controlled study. *Mod Rheumatol* 16: 323-328, 2005.
- 3) Yoshifuji H, Mimori T, et al. Amelioration of experimental arthritis by a calpain-inhibitory compound: regulation of cytokine production by E-64-d in vivo and in vitro. *Int Immunol* 23(5): 609-615, 2005.
- 4) Mimori T. Clinical significance of anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis. *Intern Med* 44 (11): 1122-1126, 2005.
- 5) Mimori T. Autoantibodies in rheumatoid arthritis. Pollard M ed. *Autoantibodies and Autoimmunity*, pp277-290, Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2006.
- 6) 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.
- 7) 三森経世. 関節リウマチ早期診断と抗 CCP抗体. *リウマチ科* 34 (3): 244-249, 2005.
- 8) 吉藤元, 三森経世. 関節リウマチの血清学的検査の進歩. *Current Therapy* 24 (5): 406-410, 2006.
- 9) 大村浩一郎, 三森経世. 抗シトルリン化蛋白抗体 (抗CCP抗体). *リウマチ科* 35 (1): 8-15, 2006.
- 10) 三森経世. 関節リウマチと抗シトルリン化蛋白抗体. *BIO Clinica* 21 (10): 901-907, 2006.
- 11) 三森経世. 関節リウマチの早期診断とその有用性. *日本医師会雑誌* 135 (5): 1038-1042, 2006.
- 12) 三森経世, 橋本求. 抗シトルリン化蛋白抗体. *内科* 97 (4): 721-723, 2006.

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, 2004年4月, 岡山.
- 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, 2004年4月, 東京.
- 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, 2004年9月, 名古屋.
- 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, 2004年11月, 東京.
- 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, 2004年11月, 東京.
- 6) 三森経世. 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 (シンポジウム: RAの早期診断). 第49回日本リウマチ学会, 2005年4月, 横浜.

- 7) 三森経世. 早期RAの治療戦略 (シンポジウム: 日常診療における関節リウマチの薬物療法の基本と実際). 第20回日本臨床リウマチ学会, 2005年11月, 神戸.
- 8) 三森経世. 自己抗体による関節リウマチの臨床経過と予後の予測 (シンポジウム: 関節リウマチの経過と予後予測). 第50回日本リウマチ学, 2006年4月, 長崎.
- 9) Nakashima R, Mimori T, et al. Prediction of clinical course and prognosis of rheumatoid arthritis by autoantibodies. 13th APLAR Congress, 2006 August, Kuala-Lumpur.

- 10) 三森経世. RAの関節破壊予測マーカー (特別シンポジウム: 関節破壊). 第34回日本リウマチ・関節外科学会, 2006年11月, 新潟.

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	23	9	21	11
RA疑い(DMARDs on)	4	3	4	3
他のリウマチ性疾患	7	30	15	22
診断未確定	1	23	8	16
	23%	82%	48%	73%

P<0.00001 P=0.010

図 1. RA 治療開始後の DAS28 による臨床経過と抗 CCP 抗体の関連

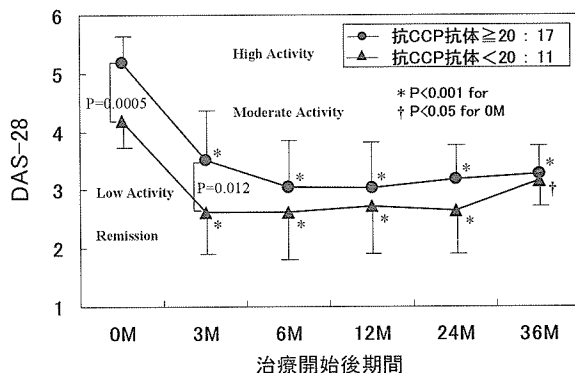


図 2. 初診時各種血清マーカーと関節 X 線所見進行度の関連

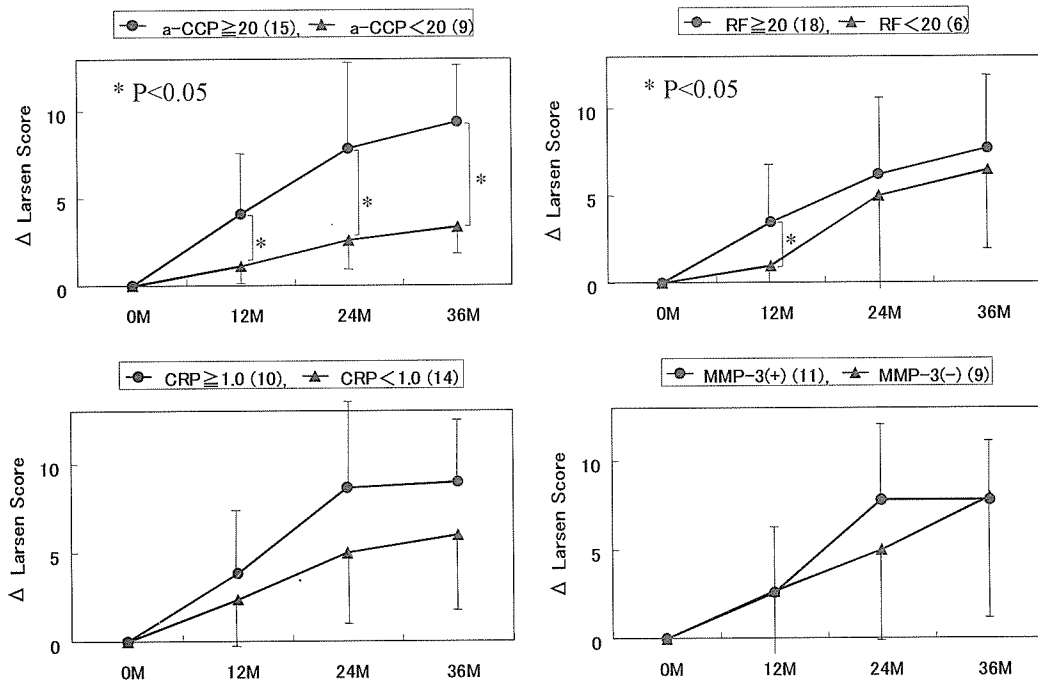


表 2. 抗 CCP 抗体・抗 CS 抗体価の変動と EULAR 反応基準による臨床効果との関連性

EULAR-DAS28 反応基準	抗 CCP 抗体				抗 CS 抗体			
	上昇	不変	低下	陰性	上昇	不変	低下	陰性
good	1	3	8	2	2	1	3	8
moderate	9	0	8	3	7	2	3	8
no	2	1	0	0	0	0	1	2

図 3. EULAR 反応性と抗 CCP 抗体変動

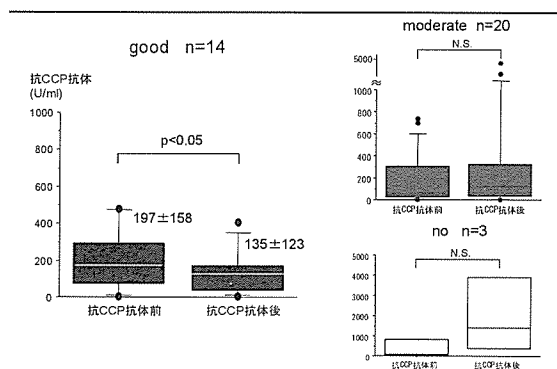
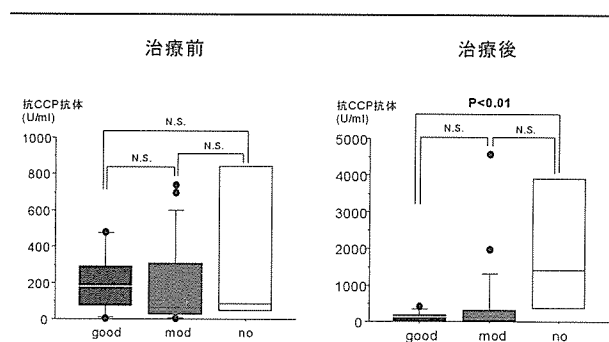


図 4. EULAR 反応性と治療前後の抗 CCP 抗体価



コンパクトMRIを用いた関節リウマチの早期診断法の確立に関する研究

分担研究者：住田孝之

筑波大学大学院人間総合科学研究科先端応用医学専攻臨床免疫学 教授

研究要旨

関節リウマチの早期診断方法を確立することを目的として、コンパクトMRIを用いた関節炎の解析について検討した。その結果、コンパクトMRIは、省スペース、造影剤不用、短時間、X線で解析不明の骨びらんや軟部組織の異常（骨髄浮腫、滑膜炎、腱滑膜炎）を明らかにすることができ、関節リウマチの早期診断に有用であることが判明した。しかも廉価での開発、発売が期待されることから、診療所から病院まで他施設での利用が可能であり、関節リウマチを早期に診断するためのゴールドスタンダード検査となることが予想される。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)の早期診断は早期に治療を開始する上で不可欠である。X線上の骨破壊を生じない早期の段階でRAを診断するためには、造影剤も不用でしかも時間のかからない手軽なコンパクトMRIによる診断が望ましい。本研究では、コンパクトMRIによるRAの早期診断の可能性について検討することを目的とした。

B. 研究方法

- 1) インフォームド・コンセントを取得した当科進行RA患者(発症後1年以上)37名、早期関節リウマチ患者(発症後1年以内)15名、健常人26名の罹患手を対象とした。進行RA患者中、3名がレミケード治療中、2名がエンブレル治療中であった。
- 2) 筑波大学の倫理委員会の承諾を得て、コンパクトMRI装置(磁石の重量が500kg,T2)を附属病院外来の一角に設置した(図1)。午後の予約外来において、コンパクトMRI装置による画像診断をおこなった。同時に従来のX線装置を用いた骨破壊についても検討した。

(倫理面への配慮)

ヒトの検体を使用する際には、大学の倫理委員会の承認を得た上で、患者さんにインフォームド・コンセントを施行し、十分に研究内容を理解していただき、ご本人の同意を得た上で研究を実行した。

C. 研究結果

- 1) 健常人10名を対象としてコンパクトMRIを施行した結果、造影剤を用いなくても、骨、滑膜などの軟部組織の解析が可能であることが判明した。
- 2) 進行RA(stage II-IV)においては、滑膜炎、骨のerosion, cyst, 骨髄浮腫、亜脱臼、脱臼、などが明瞭に認められた。特に、滑膜炎などの軟部組織の炎症、骨髄浮腫などはX線検査では認められない所見であった。
- 3) 早期リウマチにおいては、滑膜炎、骨髄浮腫、腱滑膜炎など従来のX線検査では明らかにされなかった早期炎症所見が認められた(図2)。
- 4) レミケード治療中の進行RAでACR70を満たす患者において、骨性びらん、滑膜増生、腱滑膜炎、などの軟部組織の活動性炎症像が認められた(図3)。エンブレル治療中でDAS28が6.265→1.63となったgood response患者において、骨びらん、滑膜炎、腱滑膜炎などの軟部組織の炎症の活動性がまだ高いことが判明した(図4)。

D. 考察

コンパクトMRI装置は、X線画像では検出できない滑膜炎などの病態を明らかにすることが可能であり、この画像診断方法を導入することにより関節リウマチを早期に診断することができよう。コンパクトMRI装置が従来のMRI装置と比べてすぐれている点は、1)小スペースの外来ブースで検査が可能である点、2)検査の所用時間が短いため患者負担

が少ない点、3)価格が 3000 万円以下の廉価が期待される点、などである。

さらに、レミケード、エンブレルなどの生物学的製剤の治療効果判定として、軟部組織の炎症の評価にコンパクト MRI 検査が有用であることが判明した。

E. 結論

コンパクト MRI は関節リウマチの早期診断および生物学的製剤の治療効果評価において、X 線検査より有用であり、将来、早期診断検査法、治療効果判定のゴールドスタンダードになりうると思われる。

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) Muraki Y, Matsumoto I, Chino Y, Hayashi T, Suzuki E, Goto D, Ito S, Murata H, Tsutsumi A, Sumida T. GPI variants play a key role in the generation of anti-GPI Abs: possible mechanism of autoantibody production. *Biochem Biophys Res Commun* 60: 1316-1324, 2004.
- 2) Matsumoto I, Hua Z, Muraki Y, Hayashi T, Yasukochi T, Kori Y, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T. A functional variant of Fcγ receptor IIIA is associated with rheumatoid arthritis in anti-glucose-6-phosphate isomerase antibodies positive individuals. *Arthritis Res Ther* 7: 1183-1188, 2005.
- 3) Ohnishi Y, Tsutsumi A, Goto D, Itoh S, Matsumoto I, Taniguchi M, Sumida T. TCRVα14+ NKT cells function as effector T cells in collagen-induced arthritis mice. *Clin Exp Immunol* 141: 47-53, 2005.
- 4) Naito Y, Matsumoto I, Wakamatsu E, Goto D, Tsutsumi A, Sumida T. Muscarinic acetylcholine receptor autoantibodies in patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 64: 510-511, 2005.
- 5) Takahashi R, Tsutsumi A, Ohtani K, Muraki Y, Goto D, Matsumoto I, Wakamiya N, Sumida T. Association of mannose-binding lectin (MBL) gene polymorphism and serum MBL concentration with characteristics and progression of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 64: 311-314, 2005.
- 6) Yoshioka H, Ito S, Handa S, Tomiha S, Kose K, Haishi T, Tsutsumi A, Sumida T. Low-field compact magnetic resonance

imaging system for the hand and wrist in rheumatoid arthritis. *J Magn Res Im* 23: 370-376, 2006.

- 7) Wakamatsu E, Matsumoto I, Naito Y, Goto D, Mamura M, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T. Overexpression of phosphorylated STAT-1α in the labial salivary glands from patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 54: 3476-3484, 2006.
- 8) Kori Y, Matsumoto I, Zhang H, Yasukochi T, Hayashi T, Iwanami K, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T. Characterization of Th1/Th2 type, glucose-6-phosphate isomerase reactive T cells in the generation of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 65: 968-969, 2006.
- 9) Naito Y, Matsumoto I, Wakamatsu E, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T. Altered peptide ligands regulate muscarinic acetylcholine receptor reactive T cells from patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 65: 269-271, 2006.
- 10) Wakamatsu E, Nakamura Y, Matsumoto I, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, Sumida T. DNA microarray analysis of labial salivary glands from patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*, in press.

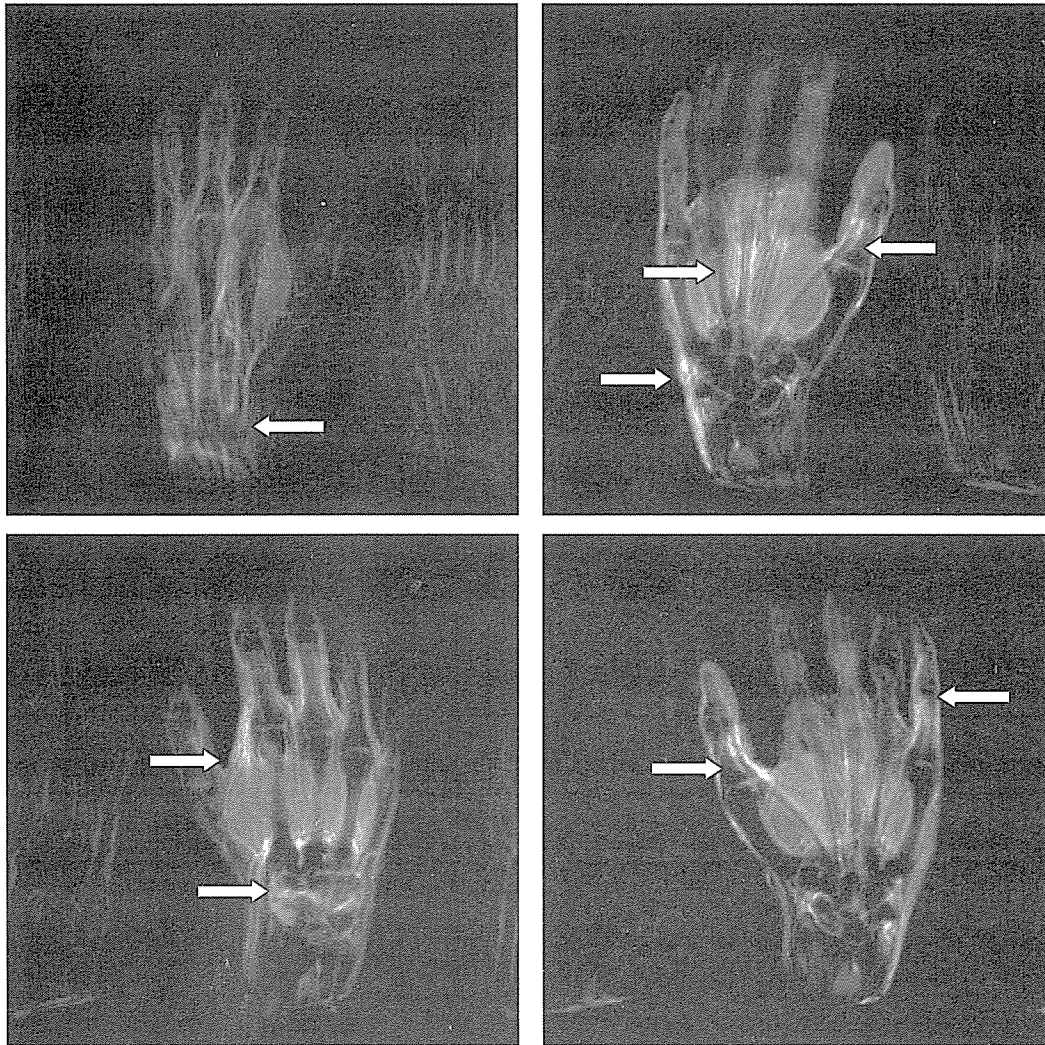
H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

図 1. 外来ブースにおけるコンパクト MRI 装置



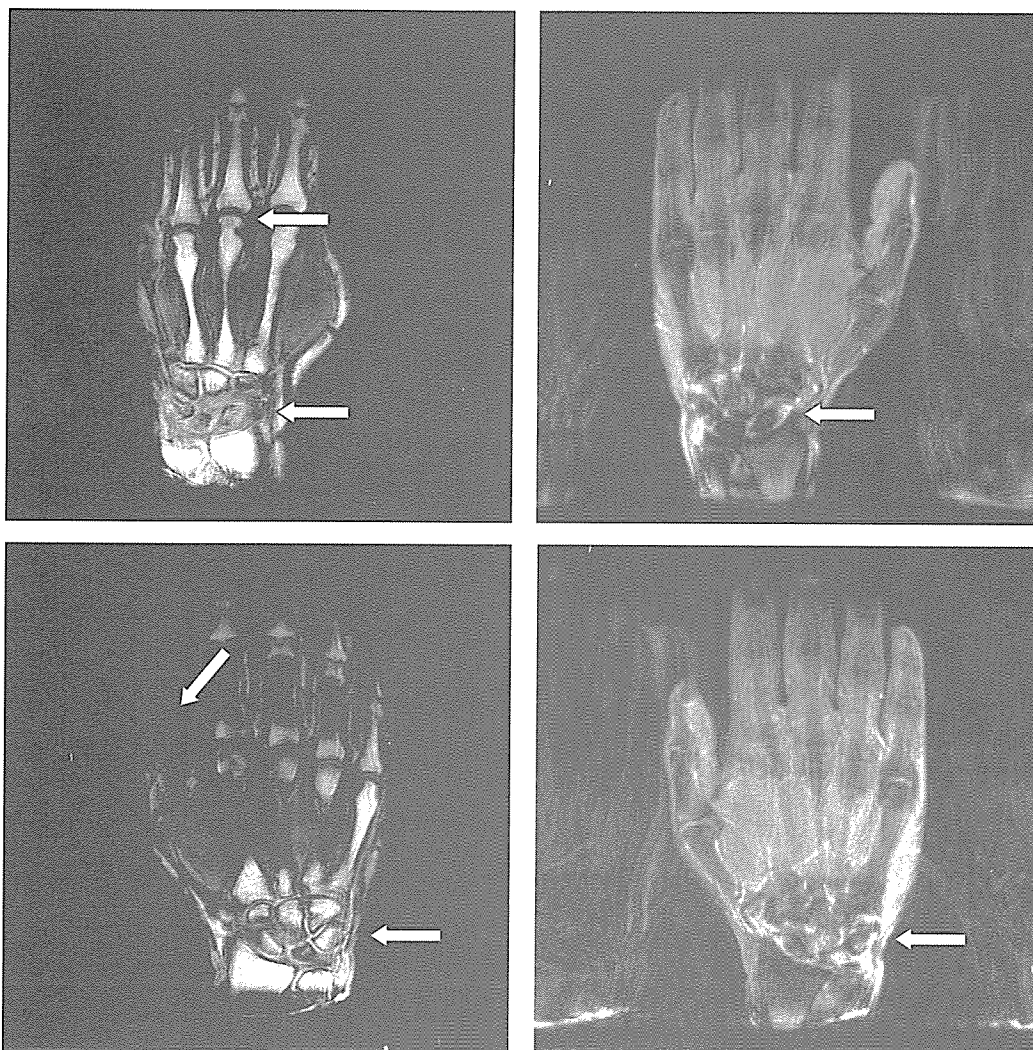
図2. 早期関節リウマチ症例



上段：
 (左手)
 第1,5MCPにerosion+
 第1,3をはじめdiffuseにflexorおよび
 extensor tendonにtenosynovitis+

下段：
 (右手)
 第2,5MCPにerosion+
 Capitate, trapezium, lunate, radius, ulnaに
 B骨髓浮腫+あるいはerosion+,手根部に
 synovitis+
 第1,3,5flexor tendonをはじめdiffuseに
 flexorおよびextensorにtenosynovitis+
 →early phase of RA

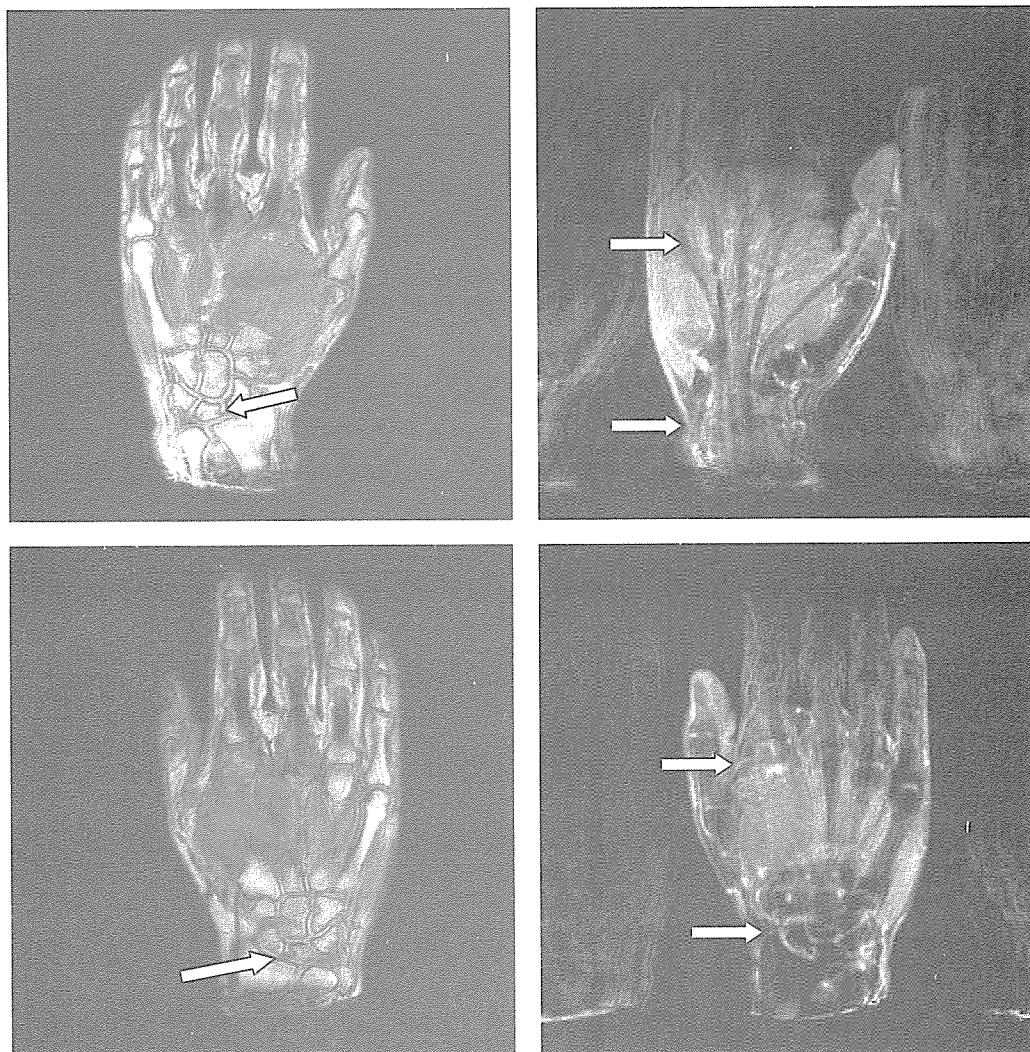
図3. レミケード治療中の症例



上段：
 (左手)
 第3MCPにerosion+
 第1,2MCPにerosion+
 手根骨に多発性erosion+, 周囲に炎症
 滑膜増生+, Flexor tendonsに軽度の
 tenosynovitis+

下段：
 (右手)
 第1,3,5MCPにerosion+
 第2,3,4CMC, carpal bonesに多発性
 erosion+
 周囲に炎症滑膜増生+,
 Flexor tendonsに軽いtenosynovitis+
 →手根部主体のactive RA

図 4. エンブレル治療中の症例



上段：
 (左手)
 第3MCPにerosion+
 第1,2MCPにerosion+
 手根骨に多発性erosion+、周囲に炎症滑
 膜増生+
 Flexor tendonsに軽度のtenosynovitis+

下段：
 (右手)
 第1,3,5MCPにerosion+
 第2,3,4CMC, carpal bonesに多発性
 erosion+
 周囲に炎症滑膜増生+、
 Flexor tendonsに軽いtenosynovitis+
 →手根部主体のactive RA