

3c が 1 例、4a が 2 例であった。B 群では Class1 が 1 例、2 が 10 例、3b が 3 例、3c が 1 例、4a が 1 例であった(表1)。

#### D. 考察

昨年同様、10 年前に推奨されていた Conventional DMARDs を中心とした治療戦略では、早期診断、早期治療を開始したとしても 10 年後の膝関節病変について、TKA に至った症例の頻度からも明らかな差はなかった。ただ、A 群に比して B群が Larsen grade0-1 よりも Larsen grade2-3 となった膝病変が多かったこと、統計上有意差は認められなかったが 10 年時の平均 MMP3 が若干高かったこと、歩行能力も Class2 が 1 に比べて多かったことを含めると今回の検討では早期治療群の方が僅かながら大関節の予後はよかったと思われた。

#### E. 結論

- 1、現在までに使用した DMARDs は A 群 B 群ほぼ同様に DMARDs の使用、switching、追加、生物学的製剤の導入が行われていた。
- 2、疾患活動性評価では 10 年時の DAS28-ESR4 を present DAS とした EULAR の改善基準で検討すると A 群と B 群では大差なかった。
- 3、10 年経過時の膝関節病変、10 年時の歩行能力なども、A 群と B 群では大差がなかった。

#### 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
2. 学会発表

#### 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 結果

A群: 発症から半年以内にDMARDsを開始したRA患者15例

B群: 発症から半年以後にDMARDsを開始したRA患者16例

	A群	B群
初診時DAS28-ESR	5.6±6.9	5.1±1.1
10年時DAS28-ESR	4.4±1.5	3.9±1.7
10年平均DAS28-ESR	4.4±1.2	3.9±1.0
寛解例(DAS<2.6)	2例(13.3%)	4例(25.0%)
10年時Larsen0~1	7例(46.7%)	5例( 31.3 %)
10年時Larsen2~3	2例(13.3%)	5例(31.3%)
10年時TKA	6例(40%)	6例(37.5%)
10年時MMP3	101.4±96.5	140.8±174
10年時の歩行能力 (藤林分類)	1)4例 2)3例 3a)1例 3b)4例 3c)1例 4a)2例	1)1例 2)10例 3b)3例 3c)1例 4a)1例

インフリキシマブによる関節リウマチの荷重関節破壊抑制効果の検討

分担研究者: 宮原寿明 国立病院機構九州医療センター整形外科・リウマチ科 医長

研究協力者: 中島康晴 九州大学整形外科 講師

研究要旨

関節リウマチ(RA)の治療目標は症状の改善と関節破壊の進行抑制による ADL 改善と QOL 向上であり、近年の生物学的製剤を中心とした新規薬剤によって、特に発症早期や手指等の小関節に対する関節破壊抑制効果が多く報告されている。一方、RA の重症度や罹病期間、荷重・非荷重関節、関節破壊の進行度でみた効果の差異等、RA 関節破壊抑制効果に影響する因子についての検討は少ない。特に患者の QOL を大きく左右する下肢の大関節(荷重関節)での評価はなされていない。そこで今回、荷重関節(股・膝・足関節)における骨・関節破壊抑制効果をメトトレキサート(MTX)とインフリキシマブ(IFX)使用例で比較・検討した。

1年以上MTXを主なDMARDsとして使用した33例(MTX群)およびIFX開始後1年以上経過した17例(IFX群)を対象とした。この2群について、臨床症状はDAS28CRPで、小関節破壊はmodified Sharp scoreの1年あたりの変化率 $\Delta$ SSで評価した。荷重関節の評価はKuperらの方法に準じ、股関節、膝関節、足関節の正面単純X線画像にて、各々の関節におけるLarsen scoreを合計した数値をtotal Larsen scoreとした。189関節(64股、67膝、58足関節)においてLarsen scoreを合計したtotal Larsen scoreの1年あたりの変化率 $\Delta$ TLSを指標とした。

DAS28CRPはIFX群で投与前4.7から最終調査時2.2に改善し、MTX群では同期間で2.8から2.7であった。 $\Delta$ SSはMTX群で3.9に対して、IFX群では1.1と有意に抑制されていた。荷重関節の変化に関して、 $\Delta$ TLSはMTX群で0.69に対して、IFX群では0.06と有意に抑制されていた。IFX群におけるIFXの導入前後の $\Delta$ SSは4.3から1.1に減少しており、 $\Delta$ TLSも1.1から0.06に減少していた。

今回の下肢荷重関節での関節破壊スコアの変化を検討した結果では、MTX群に比べて、IFX群では下肢の大関節(荷重関節)においても骨関節破壊抑制効果があると考えられた。しかしながら、悪化例も存在し、手足の小関節とは関節破壊に対する力学的影響も異なることから、下肢荷重大関節に対する関節破壊抑制効果の詳細についてさらに検討が必要である。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)の治療における最重要課題は関節破壊の進行抑制である。インフリキシマブとMTXの併用によりRA罹病期間の長い患者も早期RA患者も骨関節破壊をほぼ完全に抑制することが報告されている。しかしこれらの報告は手や足の小関節の評価に限られており、totalでは抑制するものの、個々の関節では関節破壊が進行する例も認められる。また、関節破壊の進行度による効果の違いや下肢の荷重大関節破壊に対する効果もいまだ明らかではない。したがって生物学製剤使用下での骨破壊早期診断法を確立するとともに、上肢非荷重関節と下肢荷重関節に分け検討することも必要である。特に患者のQOLを大きく左右する下肢の大関節(荷重関節)での評価はなされていない。今回、荷重関節(股・膝・足関節)における骨・関節破

壊抑制効果をメトトレキサート(MTX)とインフリキシマブ(IFX)使用例で比較・検討したので報告する。

B. 研究方法

RA患者で1年以上MTXを主なDMARDsとして使用した33例(MTX群)およびIFX開始後1年以上経過した17例(IFX群)を対象とした。両群間に年齢、性、罹患年数、Stage、服用MTX量、PSL量に有意な差はなかった。以上の2群に対して、臨床症状はDAS28CRPで、小関節破壊はmodified Sharp scoreの1年あたりの変化率 $\Delta$ SSで評価した。荷重関節の評価はKuperらの方法にほぼ準じた。股関節、膝関節、足関節の正面単純X線画像にて、各々の関節におけるLarsen scoreを合計した数値をtotal Larsen scoreとした。189関節(64股、67膝、58足関節)においてLarsen

scoreを合計したtotal Larsen scoreの1年あたりの変化率 $\Delta$ TLSを指標とした。

#### (倫理面への配慮)

九州医療センター倫理委員会の承認のもとに、インフォームドコンセントを得て各患者の画像および検査データを調査解析した。

#### C. 研究結果

DAS28CRPはIFX群で投与前4.7から最終調査時2.2に改善し、MTX群では同期間で2.8から2.7であった。 $\Delta$ SSはMTX群で3.9に対して、IFX群では1.1と有意に抑制されていた。荷重関節の変化はMTX群で改善0関節、悪化18関節(14.4%, 股x1, 膝x10, 足x7)に対し、IFX群では改善3関節(4.7%, 股x2, 足x1)、悪化4関節(6.3%, 膝x3, 足x1)であった。 $\Delta$ TLSはMTX群で0.69に対して、IFX群では0.06と有意に抑制されていた。IFX群におけるIFXの導入前後の $\Delta$ SSは4.3から1.1に減少しており、 $\Delta$ TLSも1.1から0.06に減少していた。改善例は前例IFXに対してEular診断基準でGood responseであるのに対し、悪化例はmoderateまたはno responseであった。

#### D. 考察

RAの治療における最重要課題は関節破壊の進行抑制である。インフリキシマブとMTXの併用によりRA罹病期間の長い患者も早期RA患者も骨関節破壊をほぼ完全に抑制することが報告されている。しかしこれらの報告は手や足の小関節の評価に限られており、totalでは抑制するものの、個々の関節では関節破壊が進行する例も認められる。また、関節破壊の進行度による効果の違いや下肢の荷重大関節破壊に対する効果もいまだ明らかではない。今回、下肢荷重関節での関節破壊スコアの変化を検討した。その結果、MTX群に比べて、IFX群では下肢の大関節(荷重関節)においても骨関節破壊抑制効果があると考えられた。しかしながら、悪化例も存在し、手足の小関節とは関節破壊に対する力学的影響も異なることから、下肢荷重大関節に対する関節破壊抑制効果の詳細についてさらに検討が必要である。

#### E. 結論

短期の経過観察ではあるが、悪化例がMTX群では14.4%であるのに対し、IFX群では6.3%であった。

$\Delta$ SS,  $\Delta$ TLSともにIFX使用例で有意な関節破壊抑制を認め、Good responderでは関節破壊進行例はなかった。進行を抑制できなかった例も存在するが、改善を認めた3関節は注目に値する。

今後、生物学製剤使用下の関節破壊早期診断法を確立し、骨・軟骨の破壊抑制に影響する因子の確定を検討することが必要である。

#### 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) Sanai T, Nanishi F, Nagata M, Hirano T, Suematsu E, Esaki Y, Miyahara H, Iida M: Role of amyloidosis in determining the prognosis of dialyzed patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 27: 363-367, 2007.
- 2) 宮原寿明: 抗リウマチ薬による治療法-進行例に対する治療方針. 整形外科医のための最新関節リウマチ診療-生物学的製剤の使い方と注意点-. 勝呂徹(監修). メジカルビュー社, 東京, 39-51, 2007(分担執筆).
- 3) 宮原寿明: 関節リウマチ治療に対する手術的治療の進歩. *リウマチクリニック* 6: 4-7, 2007.
- 4) 宮原寿明: 生物学的製剤による関節リウマチの関節破壊抑制効果に影響する因子の検討. 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. 平成18年度研究報告書 23-27, 2007.

##### 2. 学会発表

- 1) Imamura T, Imamura C, McAlinden M, Davies SR, Miyahara H, Terada K, Iwamoto Y, and Sandell LJ: A novel tumor necrosis factor- $\alpha$  responsive CCAAT/enhancer-binding protein site regulates cartilage Cd-Rap expression. 29<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research 2007/9/16-17
- 2) 平田剛, 小宮紀宏, 江崎幸雄, 糸川高史, 光安浩章, 宮原寿明: 難治性肘滑液包炎へのエンブレル局所投与の経験. 第51回日本リウマチ学会総会・学術集會-ワークショップ 2007/4/26-29 横浜

- 3) 糸川高史、Meiling Zhu、Nancy Troriano、宮原寿明、岩本幸英、Karl Insogna:破骨細胞におけるSmall GTPase, Rac2の役割.第51回日本リウマチ学会総会・学術集会ーワークショップ 2007/4/26ー29 横浜
- 4) 平田剛、江崎幸雄、糸川高史、小宮紀宏、光安浩章、宮原寿明:生物学的製剤等使用中の手術症例の検討. 第51回日本リウマチ学会総会・学術集会ーワークショップ 2007/4/26ー29 横浜
- 5) 平田 剛、宮原寿明、江崎幸雄、糸川高史、熊丸浩仁、橋口智光:生物学的製剤使用患者での関節リウマチ手術症例の検討.第35回日本リウマチ・関節外科学会 2007/11/9ー10 東京.
- 6) 平田剛、江崎幸雄、糸川高史、小宮紀宏、光安

浩章、宮原寿明:当科における MTX 使用用量の検討. 第33回九州リウマチ学会-主題 2007/3/10ー11 大分

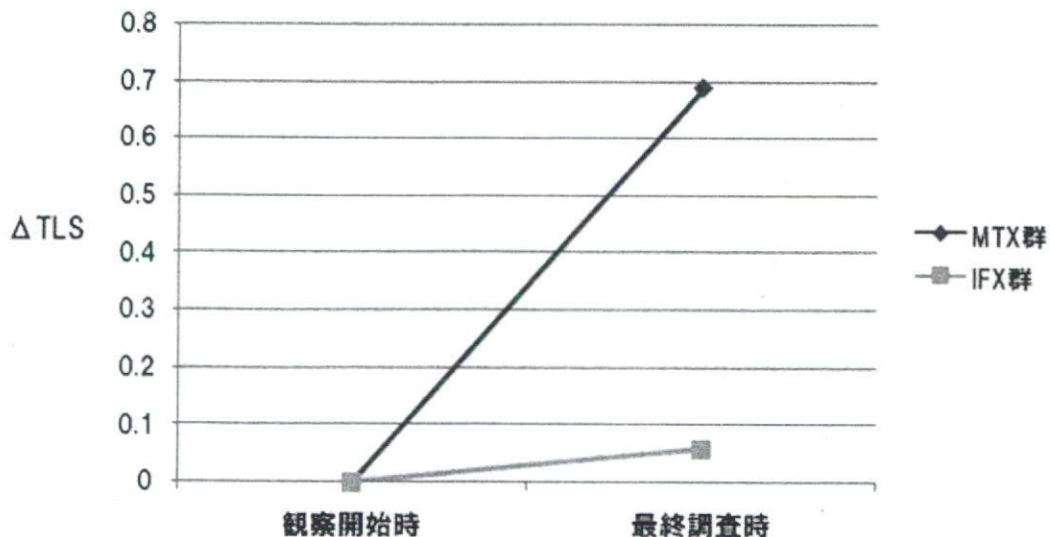
H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

インフリキシマブによる荷重関節破壊抑制効果

	総関節数	改善	不変	悪化
MTX	125	0 (0%)	107 (84%)	18 (16%)
IFX	64	3 (5%)	57 (89%)	4 (6%)

Total Larsen Scoreでみたインフリキシマブの荷重関節破壊抑制効果



## 関節リウマチの腎機能の早期重症化指標に関する研究

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

血清 Cystatin C(CyC)が 2005 年 10 月より保険適応となり、CyC から糸球体濾過値(GFR)を推算する方法の有用性も報告されている。さらに、本邦では 2007 年の腎臓学会において慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)の早期発見のため、MDRD 法という推算式の利用が促進されている。今回は、RA の腎機能障害の早期発見の観点から最近の腎機能評価法の変化を踏まえて検討した。対象は CyC 保険適応以前に新潟大学第二内科に入院した RA で、保存血清で CyC を評価できた 126 例と、CyC 保険適応後の主に外来通院例 142 例である。入院例の Ccr 低下に関する Cr、CyC、CyC 推算法、MDRD 法の感度は、各々 51%、88%、96%、88%であり、同じく特異度は各々 100%、84%、69%、71%であり、血清指標では CyC が、推算値では CyC 推算法が優れていた。外来例の検討では、CyC 推算法、MDRD 法の相関はやや低く( $r=0.65$ )、腎機能低下例は順に 55 例、81 例と MDRD 法で高頻度であり、MDRD 法では GFR60~90ml/分の軽度腎機能低下と判定される例が多かった。

CyC の異常例は Cr より極めて高頻度で各推算法の結果と近似しており、CyC が早期に腎障害を検出する指標であることが確認された。

### A. 研究目的

腎機能の生化学的指標としては血清クレアチニン(Cr)が長らく用いられているが、血中濃度が個人の筋肉量に左右される欠点がある。関節リウマチ(RA)は体格的に筋肉量の少ない中高年女性が多く、疾患自体によっても筋肉量が減少する。従って、RA は血清 Cr が腎機能を正確に反映しない代表的な疾患である。過去のメトトレキサートなどによる重大な副作用の一部は、Cr による不正確な腎機能評価と密接に関連していたものと推測される。このような背景において、近年血清 Cystatin C(CyC)が感度が高く筋肉量に左右されない腎機能指標として評価されており、2005 年 10 月より保険適応となった。さらに CyC から糸球体濾過値(GFR)を推算する方法の有用性も報告されている。

一方、世界的に一般住民に腎機能低下例が多数存在することが判明し、本邦では 2007 年の腎臓学会において慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)の早期発見のため、日常診療にて Cr などから推定 GFR を求めて腎機能の評価することが推奨され、MDRD 法という推算式の利用が促進されている。

今回は、RA の腎機能障害の早期発見の観点

から最近の腎機能評価法の変化を踏まえて検討した。

### B. 研究方法

対象は CyC 保険適応以前に新潟大学第二内科に入院した RA で、保存血清で CyC を評価できた 126 例と、CyC 保険適応後の主に外来通院例 142 例である。血清 Cr は酵素法、CyC はネフェロメトリー法での測定であり、入院例は 24 時間クレアチンクリアランス(Ccr)も評価した。血清 CyC の基準値は男女とも 0.5~0.9mg/l であり、本院における血清 Cr の基準値は、男性が 0.6~1.1mg/dl、女性が 0.5~0.8mg/dl である。なお、Ccr は 90ml/分/1.73m<sup>2</sup>未満を異常低値とした。推定 GFR は MDRD 法その他、CyC 推算法は Larsson らの報告を参考とした(表1)。

### (倫理面への配慮)

過去の症例の検査値を統計的に処理した後のデータの報告であり、本研究に伴う対象症例に与える不利益は殆どなく、倫理面に関する問題は配慮されている。

### C. 研究結果

入院 126 例の検討では Ccr、CyC、Cr の異常は

順に 81 例(64%)、78 例(62%)、41 例(33%)で認めた(図1)。Cr と CyC の相関性は高かったが( $r=0.90$ )、Ccr との相関は Cr( $r=-0.65$ )より CyC( $r=-0.79$ )が高かった。一方、推定 GFR と Ccr との相関は CyC 推算法( $r=0.84$ )、MDRD 法( $r=0.82$ )共に高く、両推算値の相関も高かった( $r=0.86$ )。Ccr 低下に関する Cr、CyC、CyC 推算法、MDRD 法の感度は、各々 51%、88%、96%、88%であり、同じく特異度は各々 100%、84%、69%、71%であり、血清指標では CyC が、推算値では CyC 推算法が優れていた(図2)。

外来 142 例での Cr と CyC の相関性は高いものの( $r=0.85$ )、異常高値例は順に 15 例、41 例と両者で大きく異なっていた(図3)。CyC 推算法、MDRD 法の相関はやや低く( $r=0.65$ )、腎機能低下例は順に 55 例、81 例と MDRD 法で高頻度であり、MDRD 法では GFR60~90ml/分の軽度腎機能低下と判定される例が多い結果であった(図4)。

二つの推定 GFR を基準に Cr と CyC を評価すると、Cr の異常高値は GFR50ml/分以下の中等度~高度の腎機能障害のみ抽出するのに対して、CyC の異常高値は GFR70~80ml/分程度からの早期の腎機能低下をも検出可能と考えられた(表 2)。

#### D. 考察

RA では Cr が腎機能を正確に反映しないとされているが、今回の結果でも Cr の腎機能低下に対する感度はきわめて低かった。一方、CyC、CyC 推算法と MDRD 法の腎機能低下に対する感度は Cr より有意に高く、特に CyC 推算法で 96%と きわめて高かった。

外来 142 例では各推算法の結果から軽度の腎機能低下例の頻度が高いことが示唆されたが、CyC の異常例は Cr より極めて高頻度で各推算法の結果と近似しており、CyC が早期に腎障害を検出する指標であることが確認された。

#### E. 結論

RA の腎機能障害の評価について Cr、CyC、CyC 推算法、MDRD 法を比較した結果、血清指標としては CyC が、推算法としては CyC 推算法が優れており、CyC あるいは CyC 推算法が RA の腎機能低下を早期かつ鋭敏に検出する指標と考えられた。

#### 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) 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: 101-104, 2007.
- 2) Kuroda T, Hirose S, Tanabe N, Sato H, Nakatsue T, Ajiro J, Wada Y, Murakami S, Hasegawa H, Ito S, Sakatsume M, Nakano M, Gejyo F. Mizoribine therapy for patients with lupus nephritis: the association between peak mizoribine concentration and clinical efficacy. *Mod Rheumatol* 17: 206-212, 2007.
- 3) 黒田 毅、中野正明、下条文武. 予後を一変させた新しい治療薬. *Medical Technology* 36: 43-46, 2007.
- 4) Sato H, Miida T, Wada Y, Maruyama M, Murakami S, Hasegawa H, Kuroda T, Narita I, Nakano M, Gejyo F. Atherosclerosis is accelerated in patients with long-term well-controlled systemic lupus erythematosus(SLE). *Clinica Chimica Acta* 385: 35-42, 2007.
- 5) 中枝武司、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. *中部リウマチ* 38: 48-49, 2007.
- 6) 黒田 毅、佐藤弘恵、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(MPGN)様病変を合併した 1 例. *中部リウマチ* 38: 50-51, 2007.
- 7) 関崎奈都子、高橋真梨子、浅田奈緒美、中野正明. 各種膠原病におけるカルボニックアンヒドラーゼ II に対する自己抗体の検索. *中部リウマチ* 38: 70-71, 2007.
- 8) 高橋真梨子、浅田奈緒美、関崎奈都子、中野正明. 各種膠原病における抗酸化酵素 Peroxiredoxin に対する自己抗体の検索. *中部リウマチ* 38: 72-73, 2007.
- 9) 浅田奈緒美、関崎奈都子、高橋真梨子、中野正明. 全身性エリテマトーデス(SLE)における抗 C1q 抗体の検索. *中部リウマチ* 38: 76-77, 2007.
- 10) 村上修一、佐藤弘恵、黒田 毅、中野正明、下条文武. 全身性エリテマトーデスの維持治療中に皮膚筋炎を発症した一例. *中部リウマチ* 38: 102-103, 2007.
- 11) 清水孝子、村上修一、黒田 毅、長谷川

隆志、中野正明、下条文武. 中部リウマチ  
38: 104- 105, 2007.

## 2. 学会発表

- 1) 佐藤弘恵、村上修一、黒田 毅、中野正明、下条文武. 関節リウマチ患者の腎機能評価におけるシスタチン C の有用性. 第 51 回日本リウマチ学会・学術集会、2007 年 4 月、横浜
- 2) 村上修一、佐藤弘恵、黒田 毅、下条文武、中野正明. 関節リウマチ患者の自覚的睡眠の質と不安・抑うつとの関係. 第 51 回日本リウマチ学会・学術集会、2007 年 4 月、横浜
- 3) 黒田 毅、佐藤弘恵、村上修一、佐伯敬子、羽生忠正、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に対する生物学的製剤の治療効果の検討. 第 51 回日本リウマチ学会・学術集会、2007 年 4 月、横浜
- 4) 佐藤弘恵、村上修一、長谷川尚、黒田 毅、中野正明、下条文武. 抗リボソーム P モノクローナル抗体の作成. 第 51 回日本リウマチ学会・学術集会、2007 年 4 月、横浜
- 5) 佐伯敬子、伊藤朋之、山崎 肇、宮村祥二、中野正明. IgG4 関連全身疾患における補体値の意義. 第 51 回日本リウマチ学会・学術集会、2007 年 4 月、横浜
- 6) 中枝武司、東條 猛、黒田 毅、中野正明、下条文武. インフリキシマブ使用中にネフローゼ症候群を発症した関節リウマチの一例. 第 51 回日本リウマチ学会・学術集会、2007 年 4 月、横浜
- 7) 中野正明、佐藤弘恵、村上修一、黒田 毅、下条文武. リウマチ膠原病が疑われた新患症例における抗 CCP 抗体と MMP-3 の測定意義. 第 51 回日本リウマチ学会・学術集会、2007 年 4 月、横浜
- 8) 小柳明久、岡田雅美、霜鳥 孝、黒田 毅、中野正明、下条文武. エタネルセプト使用中に過敏性肺臓炎を併発したと考えられた一例. 第 19 回中部リウマチ学会、2007 年 9 月、富山
- 9) 春山真喜子、中野正明. 全身性エリテマトーデス(SLE)患者における抗 CRP 抗体の検索. 第 19 回中部リウマチ学会、2007 年 9 月、富山
- 10) 中野正明、佐藤弘恵、村上修一、黒田 毅、下条文武. シェーグレン症候群における抗フォドリン $\alpha$ 抗体の測定意義. 第 19 回中部リウマチ学会、2007 年 9 月、富山
- 11) 中枝武司、安城淳哉、黒川 允、深瀬幸子、秋山史大、石田卓士、川崎 聡、黒田 毅、小林 理、永井孝一、中野正明、下条文武. 骨髄異形成症候群、肺胞蛋白症を合併した腸管ベーチェット病にインフリキシマブを使用した一例. 第 19 回中部リウマチ学会、2007 年 9 月、富山
- 12) 佐藤弘恵、村上修一、黒田 毅、中野正明、下条文武. 巨大軟口蓋潰瘍を合併した Wegener 肉芽腫症の一例. 第 19 回中部リウマチ学会、2007 年 9 月、富山
- 13) 村上修一、佐藤弘恵、黒田 毅、中野正明、下条文武. 混合性結合組織病の経過中に気管支中心性肉芽腫症をきたした一例. 第 19 回中部リウマチ学会、2007 年 9 月、富山
- 14) 野澤由貴子、佐藤弘恵、村上修一、黒田 毅、中野正明、下条文武. 混合性結合組織病の経過中に血栓性血小板減少性紫斑病を合併した一例. 第 19 回中部リウマチ学会、2007 年 9 月、富山
- 15) 小柳明久、岡田雅美、霜鳥 孝、黒田 毅、中野正明、下条文武. 小腸潰瘍を併発した全身性硬化症に対し、ステロイドが有効であった一例. 第 19 回中部リウマチ学会、2007 年 9 月、富山
- 16) 黒田 毅、佐藤弘恵、村上修一、中野正明、下条文武. ネフローゼ症候群を呈しインフリキシマブが奏功した RA アミロイドーシスの一例. 第 19 回中部リウマチ学会、2007 年 9 月、富山

## 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 CyC推算法とMDRD法

<p>CyC推算法(<math>\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2</math>) = <math>77.24 \times \text{CyC}^{-1.2623}</math></p> <p>MDRD (<math>\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2</math>) = <math>175 \times \text{Cr}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203} \times 0.741</math>                  (<math>\times 0.742</math> if female)</p>
---

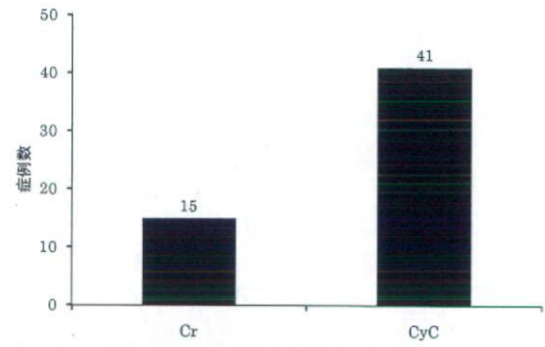


図3 RAのCr、CyCの高値例

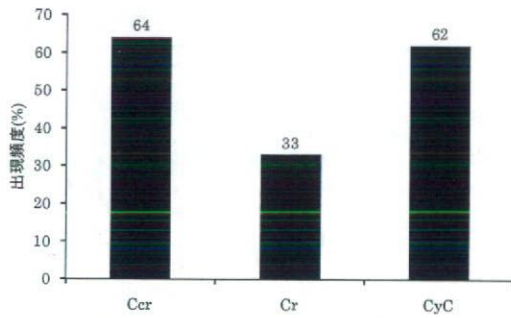


図1 Ccr, Cr, CyCの異常出現頻度

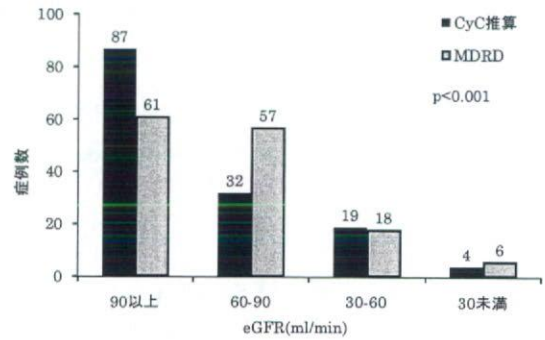


図4 CyC推算とMDRDとの比較

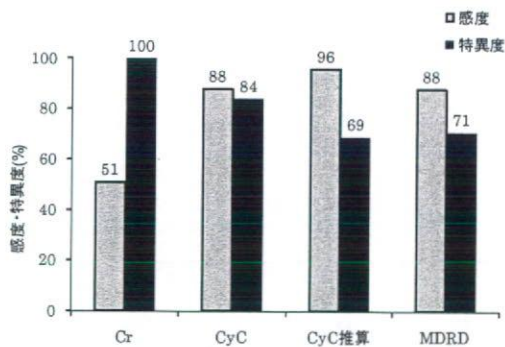


図2 Ccr低下に対する感度・特異度

表2 eGFRとCr、CyCとの関係

eGFR	CyC推算	MDRD
90ml/min以上	87例	61例
80-90	17	15
70-80	11	27
60-70	4	15
50-60	8	8
50未満	15	16
血清Cr異常高値	15例	
血清CyC異常高値	41例	

### 関節リウマチの早期重症化(呼吸器合併症における)指標

分担研究者: 松田剛正 鹿児島赤十字病院 リウマチ・膠原病センター 院長  
協力研究者: 大坪秀雄 鹿児島赤十字病院 リウマチ・膠原病センター

#### 研究要旨

関節リウマチの呼吸器合併症において重症化に関与している要因を検討した。

当院に平成10年度から平成17年度までに入院した関節リウマチ3925例を対象として、呼吸器合併症を併発した症例を抽出・検討した。関節リウマチ入院患者3925例のうち、呼吸器合併症を併発した例は161例、215件あり、内、重症例119例、死亡例27例であった。このうち、呼吸器感染症による入院は143件あり、その内訳は、肺炎88件、ニューモシスチス肺炎(疑い症例を含む)16例、サイトメガロウイルス肺炎(疑い症例を含む)10件、真菌性肺炎10件、抗酸菌感染19例(内、結核13例)であった。死亡例は高齢者に多く、ステロイド投与量の多い症例で死亡例が目立った。抗リウマチ剤では免疫抑制剤と遅効性抗リウマチ剤とでは死亡例数の差は見られず、生物学的製剤では死亡例は認めなかった。

ImmuKnow™は移植後患者の免疫抑制剤投与に於ける、免疫抑制効果の判定の目的で使用されている。生物学的製剤やステロイドを含め、関節リウマチに於ける治療に免疫抑制作用を有する薬剤を使用する機会が増えており、免疫抑制の程度を知る事は感染症を予測し、予後を推定し、あるいは未然に防ぐのに役立つ事が考えられる。

本年度は、健常人と自己免疫疾患患者に於けるImmuKnow™の結果を比較検討した。

#### A. 研究目的

昨年度、我々は間質性肺炎を合併した関節リウマチ症例について検討したが、これが直接の入院の原因となる事は少なく、むしろ呼吸器感染症が重症化の原因となる事が多い事を示した。

関節リウマチ症例の呼吸器合併症においてどの様な症例が重症化し、死亡しているかを年齢、抗リウマチ剤の種類、ステロイド投与量について検討した。

ImmuKnow™はCD4陽性細胞の増殖能を測定する事によって移植後免疫抑制剤を投与されている症例の免疫機能のレベルを評価でき、225 ng/mL以下では感染症の危険が示唆される。関節リウマチに併発した感染症に関する予測因子としてのImmuKnow™の可能性を検討する為にあたって、今回、健常人と関節リウマチ患者の測定を行った。

#### B. 研究方法

1)対象:当院において平成10年度から平成17年度までに入院した関節リウマチ症例3925例を対象とした。

2)症例の検討・診断の方法:呼吸器感染症の合併に関しては、症状・画像情報の他、喀痰塗抹、培養、細胞診、β-D グルカン、サイトメガロウイルス抗原、カリニ PCR、等を参考に総合的に判断した。

3)ImmuKnow™の測定:EDTA 添加末梢血採血後30時間以内に測定キット(CYLEX社)を用いてCD4陽性リンパ球の増殖能を測定した。生物学的製剤を投与中の関節リウマチ症例100例で測定し、健常人60名と比較した。

#### (倫理面への配慮)

呼吸器合併症症例に関しては過去の入院症例の検討であり、本研究が治療に与える影響は考えられず、統計的な処理のなされた後のデータのみを報告であり、本研究に伴う各症

例に与える不利益は殆ど無く、倫理面に関する問題は配慮されている。

ImmuKnow™測定に関しては倫理委員会に諮り、十分な説明の上、文書で同意を得た後に行った。

### C. 研究結果

1)関節リウマチ入院患者 3925 例のうち、呼吸器合併症は 161 例、215 件あった。その内、軽症-中等症例は 16 例(9.9%)、18 件、重症(死亡例を除く)と判断された合併症は 118 例(73.9%)、155 件、内ほぼ治癒した症例は 103 例(64.0%)、132 件、死亡例は 27 例(16.8%)であった。

2)呼吸器感染症による入院は 143 件(66.5%)であり、その内訳は、肺炎 88 件(40.9%)、ニューモシスチス肺炎(疑い症例を含む) 16 件(7.4%)、サイトメガロウイルス肺炎(疑い症例を含む) 10 件(4.7%)、アスペルギルス感染 4 件、クリプトコッカス感染 6 件、計 10 件(4.7%)、抗酸菌感染 19 件(8.8%) (内、結核 13 件)であった。

3)抗リウマチ薬:生物学的製剤使用 3 例、免疫抑制剤 70 例(内メトトレキサート 37 例)、遅効性抗リウマチ剤 52 例、LCAP 療法 1 例であった。抗リウマチ剤を使用していない症例が 6 例あった。免疫抑制剤使用例では重症以上となった症例が 67 例で(内メトトレキサート 35 例)、中等症以下の症例は 3 例(内メトトレキサート 2 例)に過ぎなかった。

免疫抑制剤、遅効性の抗リウマチ剤使用例での死亡例は各々 70 例中 12 例(17.1%)、52 例中 9 例(17.3%)であった。

4)ステロイド使用量:161 例中、プレドニゾロン換算量 5mg 以下の例 59 例、6-10mg 使用例 54 例、11mg 以上は 22 例あった。ステロイドを使用していない症例は 26 例あった。11mg 以上使用 22 例中 20 例は重症例または死亡例であった。

5)年齢:ロジスティック解析で高齢者に死亡例が多い事が示された(pearson カイ 2 乗値 8.69、 $p=0.003$ )。死亡例 27 例中、70 歳以上が 19 例を占め、40 歳以下の症例では死亡例は 1 例のみであった。

6)真菌性肺炎、肺結核による死亡例は無かつ

た。

7)ImmuKnow™:健常人  $296.5 \pm 130.2$  ng/mL に対して関節リウマチ症例では  $258.7 \pm 134.0$  ng/mL で差は認めなかった。

### D. 考察

入院を伴う呼吸器疾患では約 4 割が細菌性肺炎でその他、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス肺炎、真菌感染、抗酸菌感染等の呼吸器感染症が殆どを占めていた。重症化を来たす因子として、ステロイド使用量の多い例で重症化する例があったが、ステロイド未使用例とプレドニゾロン 21mg 以上使用例でも統計学的有意差を認めるには及ばなかった(pearson カイ 2 乗値 3.692、 $p=0.0547$ )。しかし、ステロイド投与量の多い例では呼吸器感染症の重症化に十分注意する必要があると考えられた。

免疫抑制剤、遅効性の抗リウマチ剤使用例での死亡例はいずれも 17%程度認めた。これに対して当院では生物学的製剤発売当初より使用を開始し、150 例以上の症例を導入しているが呼吸器合併症による入院は 3 例のみで死亡例は無かった。

抗リウマチ剤使用の無い症例 6 例では全例死亡しているが、内 4 例は 80 歳以上の高齢者、残り 2 例の内 1 例は重症アミロイドーシス合併の為摂食困難で感染を繰り返している例、1 例は転医後間もない例であった。

強力な抗リウマチ剤が呼吸器合併症を悪化させるとは考えにくく、生物学的製剤使用例でも死亡例は無かった。

高齢は呼吸器合併症における死亡と明らかな関連が認められた。

### E. 結論

1)関節リウマチ入院症例に於ける呼吸器合併症について検討した。

2)入院原因では呼吸器感染症、特に肺炎の占める割合が高かった。

3)生物学的製剤使用例では死亡例は認めなかった。

4)プレドニゾロン換算 21mg 以上投与例で死亡例が多い傾向が見られたが統計的有意差までは満たさなかった

5)若年者では死亡例が少なく、高齢者での死亡例が多かった。

6)ImmuKnow<sup>TM</sup>: 健常人と関節リウマチ症例で明らかな差は認めなかった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Nagai T, Tanaka M, Tsuneyoshi Y, Matsushita K, Sunahara N, Matsuda T, Yoshida H, Komiya S, Onda M, Matsuyama T. In vitro and in vivo efficacies of the recombinant immunotoxin against the folate receptor  $\beta$  on RA synovial cells. *Arthritis & Rheumatism* 54:3126-3134, 2006

2) Nagayoshi R, Nagai T, Satoh K, Sunahara N, Matsuda T, Nakamura T, Matsushita K, Komiya S, Onda M, Matsuyama T. Effectiveness of anti-folate receptor  $\beta$  antibody conjugated with truncated *Pseudomonas* exotoxin targeting RA synovial macrophages. *Arthritis & Rheumatism* 52:2666-2675, 2005

3) Straub R, Härle P, Yamana S, Matsuda T, Takasugi K, Kishimoto T, Nishimoto N. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy favors adrenal androgen secretion in patients with rheumatoid arthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatism* 54:1778-1785, 2006

4) 松田剛正. はたしてリウマチ治療は中止可能か? *内科* 2007年99巻4月号 p612-15.

5) 大坪秀雄 松田剛正. インフリキシマブ投与の実際. *リウマチ科* 2006年36巻6月号 p502

6) 吉玉珠美 松田剛正. 肺線維症. *リウマチ科* 2008年39巻2号 p111-117

7) 大坪秀雄 松田剛正. TNF 阻害剤の効果的な併用療法 *日本臨牀* 2007年65巻7号 p1287

8) 吉玉珠美 松田剛正. 抗リウマチ薬の使い方と副作用対策 疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) (2)免疫抑制薬 1)メトトレキサート. *リウマチ科* 2006年36巻5号 p466-471

## 2. 学会発表

1)、吉玉珠美、大坪秀雄、永井慎昌、砂原伸彦、武富栄二、

消化管アミロイドーシスは減少しているか?

第49回日本リウマチ学会総会・学術集会、2005年4月、横浜

2) 児玉国洋、大坪秀雄、松田剛正

当院におけるインフリキシマブ使用中の合併呼吸器感染症

日本リウマチ学会 2007年4月 横浜

3) 吉玉珠美、大坪秀雄、砂原伸彦、武富栄二、松田剛正. 難治性関節リウマチに対する白血球除去療法の治療経験. 第49回日本リウマチ学会総会・学術集会、2005年4月、横浜

4) 大坪秀雄、吉玉珠美、永井慎昌、砂原伸彦、武富栄二、松田剛正. カリニ PCR 法と  $\beta$ -D glucan の関連の検討. 第49回日本リウマチ学会総会・学術集会、2005年4月、横浜

5) 大坪秀雄、吉玉珠美、砂原伸彦、泉原智麿、松田剛正. レミケード(infliximab)の使用経験 — DAS28-CRP による評価 —. 第30回九州リウマチ・学術集会、2005年9月、鹿児島

6) 大坪秀雄、前田芽美、吉玉珠美、砂原伸彦、泉原智麿、松田剛正. 当院に於けるレフルノミドの使用経験 —有害事象対策を中心に—. 第29回九州リウマチ・学術集会、2005年3月、福岡

7) 吉玉珠美、大坪秀雄、砂原伸彦、武富栄二、松田剛正. 白血球除去療法の有用性の検討 (ACR コアセットと DAS28-CRP による評価). 第30回九州リウマチ・学術集会、2005年9月、鹿児島

## G 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

ヒト培養滑膜細胞における MMP-1, MMP-3 産生に対する薬剤の影響に関する研究

分担研究者 高木 理彰 山形大学医学部 整形外科科学講座 准教授

研究要旨:ヒト培養滑膜細胞の MMP-1, MMP-3 産生能について IL-1beta 刺激下に高分子ヒアルロン酸およびアレンドロネートを添加し無添加群と比較検討を行った。IL-1beta 刺激によりヒト培養滑膜細胞の MMP-1, MMP-3 産生能は上昇したが、同時に高分子ヒアルロン酸を添加するとその産生能が抑制された。アレンドロネートは高濃度群で MMP-1, MMP-3 産生能を抑制した。高分子ヒアルロン酸およびアレンドロネートは炎症性滑膜病変における滑膜細胞に作用し、関節破壊や炎症を抑制する可能性がある。

A. 研究目的

RA において滑膜炎の持続遷延が、関節破壊を引き起こす重要な因子とされる。その滑膜炎の主体である滑膜細胞の細胞機能を解明する目的で、培養滑膜細胞を用いて細胞機能の検討を行った。今回は関節軟骨・軟骨下骨の破壊に深く関与するとされる蛋白分解酵素 MMP-1, MMP-3 産生能について骨・関節治療薬である高分子 HA とアレンドロネートの影響を検討した。

B. 研究方法

1) 細胞培養; 正常ヒト滑膜細胞 (Cell Systems Corporation, WA, USA) を滑膜細胞用無血清培地 (Cell Systems Corporation, Kirkland, WA, USA) で 2-4 継代培養したものを実験に用いた。培養液は Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM); 25%、Ham's F-12; 25%、MCDB 153; 50%の組成からなり、ヒトアルブミンとリポ蛋白質をともに 1mg/ml 有するものを用いた。細胞を  $3 \times 10^5$  cell / well ( $1.5 \times 10^4$  cell /  $\text{cm}^2$ ; Becton Dickinson, NJ, USA) で播種し、37°C、5%CO<sub>2</sub> -Air の条件で 24 時間静置培養した。高分子

HA 添加群; 1ng/ml の IL-1beta (R&D SYSTEMS, MN, USA) と平均分子量 90 万の HA (Seikagaku Kogyo, Tokyo) 0.1、10、1000 mg/ml を同時に添加し 24 時間後に細胞を抽出した。無添加群をコントロールとした。アレンドロネート添加群: アレンドロネート (TEIJIN, Tokyo) 5、50、500 mM で 24 時間前処理した後、1ng/ml の IL-1beta で刺激し 24 時間後に細胞を抽出した。IL-1beta 単独刺激群をコントロールとした。

2) Polymerase chain reaction (PCR); 抽出した全 RNA を相補的 DNA に転写後、Lightcycler (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) を用いた定量的 PCR 法により、MMP-1 と MMP-3 の mRNA レベルを定量解析した。内部コントロールには beta-actin を用いた。

C. 研究結果

高分子 HA 添加群; MMP-1 の発現は、IL-1beta 単独刺激群 / 無添加群が  $4.26 \pm 1.03$  であるのに対し、1000 mg/ml HA 添加群 / 無添加群で  $3.60 \pm 0.82$  と HA 添加で抑制傾向を認めた。MMP-3 の発現は、

IL-1beta 単独刺激群/無添加群が  $18.34 \pm 2.24$  であるのに対し、10 mg/ml HA 添加群/無添加群で  $9.35 \pm 0.04$ 、1000 mg/ml HA 添加群/無添加群で  $8.05 \pm 0.93$  と HA 添加で有為に抑制を認めた ( $p < 0.05$ )。アレンドロネート添加群; MMP-1 の発現は、50mM アレンドロネート前処理群/IL-1beta 刺激群で  $0.72 \pm 0.19$ 、500mM アレンドロネート前処理群/IL-1beta 刺激群で  $0.42 \pm 0.01$  とアレンドロネート前処理群で有為に抑制を認めた ( $p < 0.05$ )。MMP-3 の発現は、50mM アレンドロネート前処理群/IL-1beta 刺激群で  $0.26 \pm 0.06$ 、500mM アレンドロネート前処理群/IL-1beta 刺激群で  $0.22 \pm 0.1$  とアレンドロネート前処理群で有為に抑制を認めた ( $p < 0.05$ )。

#### D. 考察

本研究では、高分子 HA は滑膜細胞に作用し、IL-1beta 刺激で亢進した MMP-1 と MMP-3 の mRNA 発現を抑制した。炎症性関節疾患における外因性 HA の関節内投与は、物理的な関節保護作用のみならず直接滑膜細胞に作用して関節破壊抑制に関わる可能性が示唆された。

同様にアレンドロネートも滑膜細胞に作用し、IL-1beta 刺激で亢進した MMP-1 と MMP-3 の mRNA 発現を抑制した。临床上アレンドロネートは体内に取り込まれると、骨吸収亢進部位で骨吸収抑制効果をあらわすことがわかっている。RA における骨吸収部位には滑膜組織が隣接しているため、アレンドロネートは炎症性滑膜病変における滑膜細胞に作用し関節破壊や炎症を抑制する可能性があると思われた。

#### E. 結論

高分子ヒアルロン酸およびアレンドロネートは炎症下滑膜細胞に作用し、MMP-1 と MMP-3 の mRNA 発現を抑制した。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Takagi M, et. al.: Toll-like receptors in the interface membrane around loosening total hip replacement implants. JBMA 81A, 4: 1017-1026, 2007.
- 2) Tamaki Y, et al.: Enhanced osteolytic potential of monocytes/macrophages derived from bone marrow after particle stimulation. JBMR, 84: 191-204, 2008.

##### 2. 学会発表

- 1) M Takagi, et al.: Tissue localization of toll-like receptors in synovial-like membrane in aseptic and septic total hip joint. EULAR, 2007, Barcelona.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし