

滑膜の病理組織学

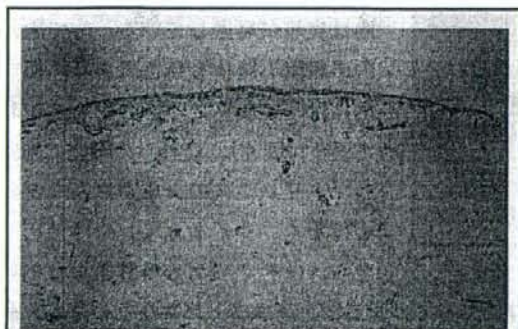
前述のごとく RA の炎症は滑膜に始まるが、初めに正常の滑膜組織について少し述べておきたい。正常の滑膜組織は、その名前が示すように非常に滑らかな膜である (図1)¹⁾。組織学的にみるならば、滑膜表層細胞と言われる基底膜構造を持たない細胞が表層に1, 2個、浮いたような状態で存在し、そのもとは脂肪組織、さらにその外側に関節包と呼ばれる関節を包む線維性の組織があり腱組織に移行する。

関節腔に面する滑膜の表層細胞はマクロファージ系細胞の滑膜A細胞と間葉系細胞の滑膜B細胞から成るが、いずれも非炎症下では細胞内の小器官はそれほど発達しているわけではない。滑膜細胞の起源については、完全に合意されているわけではないが、最表層は胸膜、腹膜と同様の中皮細胞由来、RAの進行とともに増えてくる細胞については骨髄にある単球系由来の細胞であるという見方が有力である²⁾。これらの表層細胞は上皮系細胞のような基底膜構造はなく、電子顕微鏡で観察すると一見ばらばらに表層に浮いているように見えるが、細胞間にはラミニンやフィブロネクチン、ヒアルロン酸などが組織学的に証明されており、ちょうど細胞間を埋める接着剤のような働きを成している³⁾。

一般に RA の炎症が始まるのは滑膜、軟骨、骨膜がお互いに移行するペアエリアと言われている部位からであるが、ここには、毛細血管

や未分化な間葉系細胞が存在し、血管も透過性が亢進しやすい有窓性の構造をとっている。しかし一方では、滑膜組織自身にも炎症反応は始まっており、最初に反応するのはClass II陽性の紡錘形細胞であり、血管の周囲に現れる⁴⁾。次いで、T細胞の浸潤が見られるが、B細胞が現れるのは少し時間が経過してからである。最終的には、時間の経過につれて、T細胞、B細胞いずれの浸潤も見ら

図1 正常の滑膜組織



正常の滑膜の組織は名前の示す通り滑らかである。1ないし2層の表層細胞と脂肪組織から成る。

図2 関節リウマチ (RA) の滑膜組織

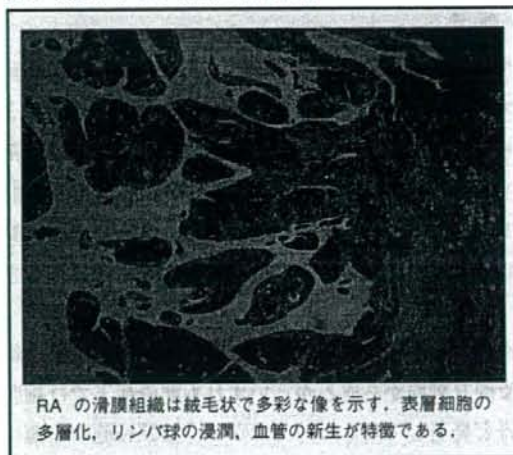


図3 滑膜表層の電顕像



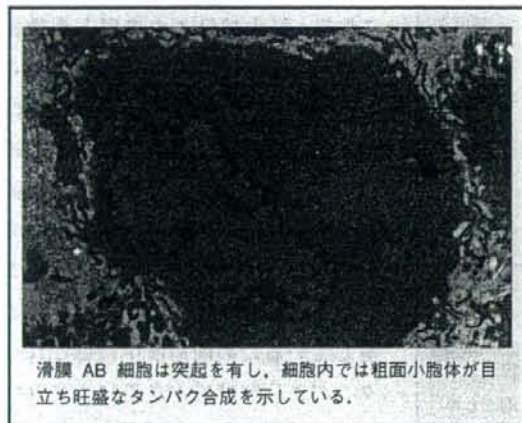
れるようになるが、サブセットとしては白血球分類用表面抗原 (CD)4 陽性の T 細胞が優位であり、CD8 陽性 T 細胞の数は少ない。リウマチ因子は B 細胞が集簇してから産生されるようになるため、病初期におけるリウマチ因子は骨髓やリンパ節などで産生されているものと思われる。炎症の最盛期でリンパ濾胞が形成されるようになると、滑膜組織には CD3 陽性 T 細胞と B 細胞が数のうえで優位となる。

1. 滑膜表層近傍

炎症が高度になると滑膜組織は図 1 のような正常の滑らかな膜様構造から図 2 に見られるような絨毛状を呈するようになる。表層の細胞については、前述のごとくマクロファージ型の滑膜 A 細胞と間葉系細胞型の滑膜 B 細胞、そして両者の中間の性質を示す滑膜 AB 細胞の増加が目立ち、多層化して多いときには 10 層にも及ぶ (図 3)。特に滑膜 AB 細胞は突起が発達している一方で胞体内の粗面小胞体も豊富であり、機能的には旺盛なタンパク合成を示唆している (図 4)。これらの細胞は細胞外マトリックスの合成が盛んなだけでなく、サイトカインや増殖因子さらにはタンパク分解酵素などの産

生も亢進し⁶⁾、場合によっては同じ細胞がコラーゲンなどの基質を産生しつつ、MMP などの分解酵素の産生を同時に示すこともある。図 5 に滑膜表層細胞で産生される主なタンパク分解酵素である MMP-

図4 滑膜 AB 細胞の電顕像



3 のメッセンジャー RNA (mRNA) と酵素タンパクを挙げたが、ここはタンパク産生の宝庫と言っても過言ではない⁷⁾。また、免疫学的機能からみると、この表層に見られる細胞はヒト白血球抗原 (HLA) -DR の発現が顕著である⁸⁾⁾。ここで産生、分泌される上記のタンパクのほとんどが関節液中に放出されるため関節液ではこれらの濃度が高値になっている。

2. 滑膜深部の組織

表層細胞のやや下方に毛細血管網が発達し、ここから好中球、単球の浸潤が起ってくる。この好中球はインターロイキン (IL)-8 などの CXC ケモカインやマスト細胞特異的セリンプロテアーゼ (MCP)-1 やマクロファージ炎症性タンパク質 (MIP)-1 α などの CC ケモカインなど走化性を示す物質の影響を

図5 滑膜表層細胞に見られるマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP)-3 の発現 (タンパクと mRNA)

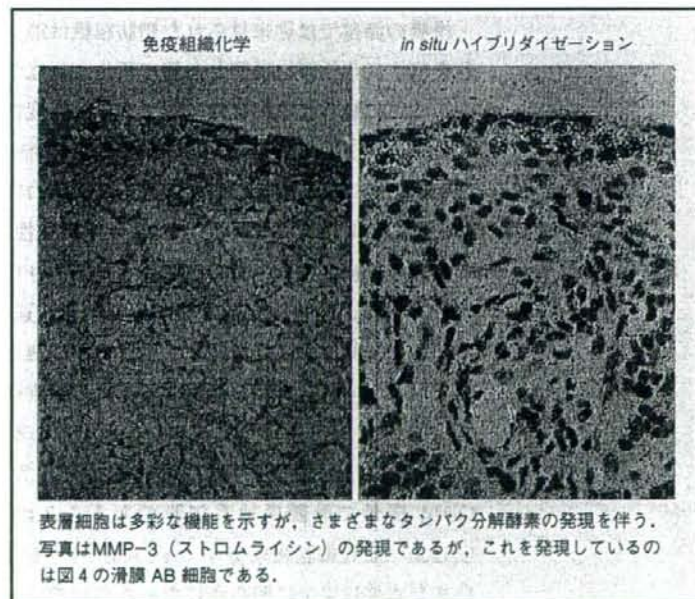


図6 滑膜深部の電顕写真



受けて関節腔に向かって遊走する¹⁰⁻¹³⁾。好中球はこの表層と血管網との間に数多く見られ、深層で見られることは少ない。したがって、関節液中では圧倒的に好中球や単球細胞の数が多く、リンパ球優位の滑膜組織とは極めて対照的である。この好中球はエラスターゼやカテプシンGなどのセリンプロテアーゼを多く有しているため関節液中にはこれらタンパク分解酵素が多量に含まれており、関節表層の軟骨を関節腔側から吸収していく。関節液もヒアルロ

ン酸を主体とした粘稠性の高い性質から滲出性液の特徴を有するさらさらした性質に変化し、含まれる酵素も好中球が放出するセリンプロテアーゼだけでなく、滑膜表層細胞によって産生、放出されたMMPs やアスパラギン酸プロテアーゼ、さらに分解される側の成分であるマトリックスタンパクも多量に含まれるようになる^{10,15)}。

滑膜の深部では従来見られた脂肪組織は消失し、いわゆる炎症の本態を成す炎症性細胞浸潤と血管の新生が目立つ肉芽組織が優位になるが、ここに見られる細胞は多彩である。炎症性細胞浸潤だけでも種々のサブセットから成るリンパ球、マクロファージの他に線維芽細胞様細胞 (FLS) など図6のように電子顕微鏡的にみても実に多彩な細胞像を示している。この中で、FLSは組織球性マーカーのCD14陽性で滑膜の炎症と軟骨・骨の破壊にとって大きな意義を持つ。この細胞は一方では、樹状細胞系として免疫情報伝達機能、組織球系としてRAのキー細胞のような印象も受けるが、他方では、同じ紡錘形の細胞でもコラーゲンなどを産生する本来の線維芽細胞系なども示唆されて(図7)、図8のように幾つかの亜型のあることも考えられる。このFLSはHLA-DR陽性で種々のサイトカインを発現するが¹⁴⁻¹⁸⁾、CD14陽性で骨髄単球系細胞であることが示唆されるとともに、CD106(血管細胞接着分子:VCAM-1)も陽性という報告もあり、いまだ本体は完全に明らかになったわけではない。また、骨髄細胞由

図7 関節リウマチ (RA) 滑膜組織に見られる CD14 陽性細胞

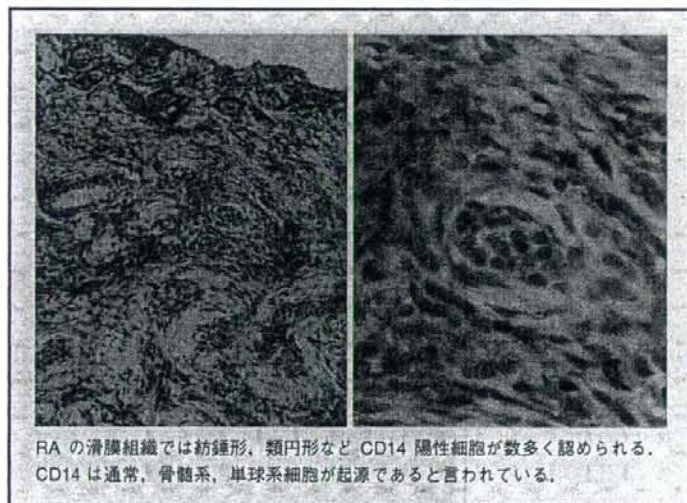


図8 滑膜細胞の起源のシェーマ

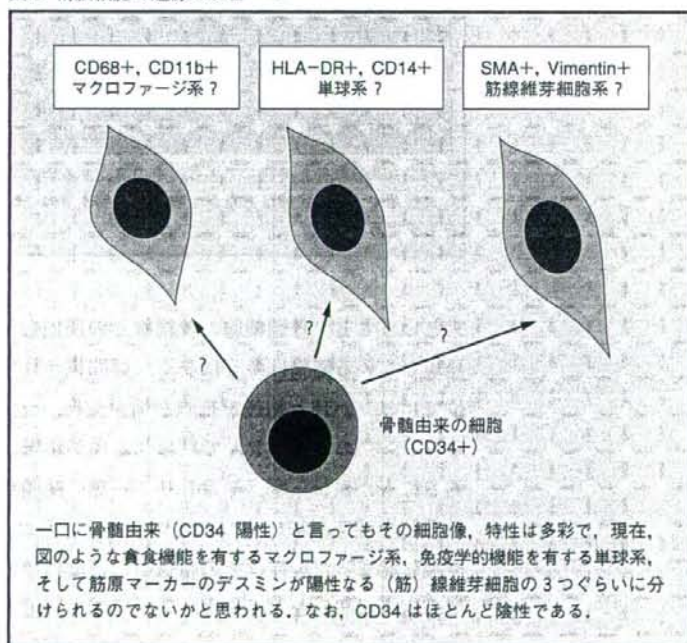
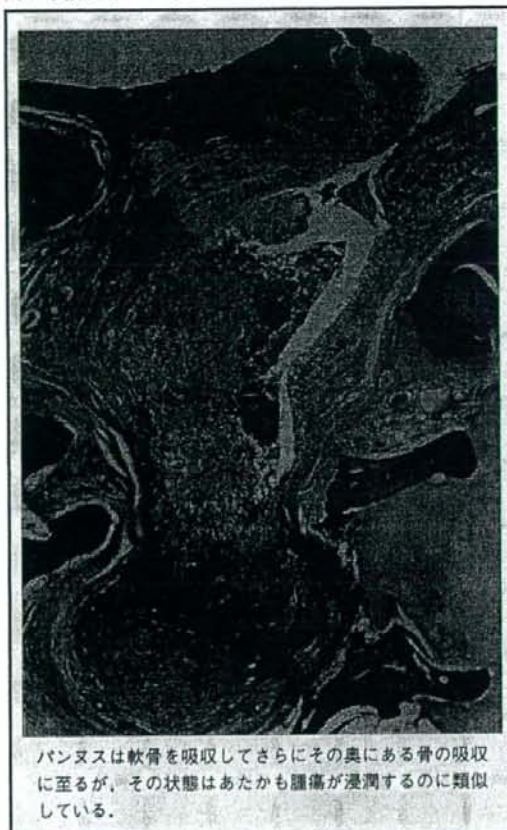


図9 関節リウマチ (RA) の肉芽組織 (パンヌス)



パンヌスは軟骨を吸収してさらにその奥にある骨の吸収に至るが、その状態はあたかも腫瘍が浸潤するのに類似している。

来ということで骨髄細胞の幹細胞との関係も示唆されたが、CD34を発現している細胞は多くはなく、疑問視されている。さらに、この部位ではリンパ球と紡錘形細胞が情報交換、cross talkしている像が見られる。このようにRAで見られる肉芽組織は非特異的な肉芽組織であるにもかかわらず、やはりリンパ球の浸潤が目立つため、通常の非特異的な肉芽組織に比べて違いがあるように思われる。このように、滑膜に始まった炎症はその組織中に多量のサイトカインやタンパク分解酵素を発現しながら側方あるいは深部に拡大して軟骨、骨の吸収を引き起すようになるが、特に骨破壊に関係するものについては panocyteとも呼ばれていた¹⁰⁾。

軟骨・骨破壊

軟骨・骨の破壊については、それぞれを構成する成分や循環によってその障害の機序が異なる。その理由はそれぞれ組織構成の成り立ちが異なること、また循環、特に酸素に対する受けとめ方が異なることによる。骨はその構成がI型コラーゲンとカルシウム、リンなどの無機質が中心になるのに対し、軟骨はII型コラーゲン、プロテオグリカンが中心となっており、さらに骨はその栄養を血液循環に依存しているのに対し、軟骨では血流が豊富になると変性が進行する。したがって、それぞれの分解に関与する因子も異なり、この違いが将来、治療方法に検討を要する可能性が出てくるかも知れない。つまり、軟骨と骨の両者にとって共通する攻撃因子と、一方に対しては攻撃因子であるものの他方に対してはあまり影響を与えない因子などに分けて解析していく必要も出てくる。以下、軟骨、骨に対する攻撃因子を病理学的な面から眺めてみた。

1. 軟骨に対する攻撃因子

1) パンヌス

パンヌスとはRAにみられる炎症性の肉芽組織のことであり、その主体は前述のごとく滑膜組織からの炎症の連続したものである。パンヌスの浸潤経路の1つは図9のように軟骨の表層をほうように伸展し、組織内の細胞が有するタンパク分解酵素により軟骨を吸収し、さ

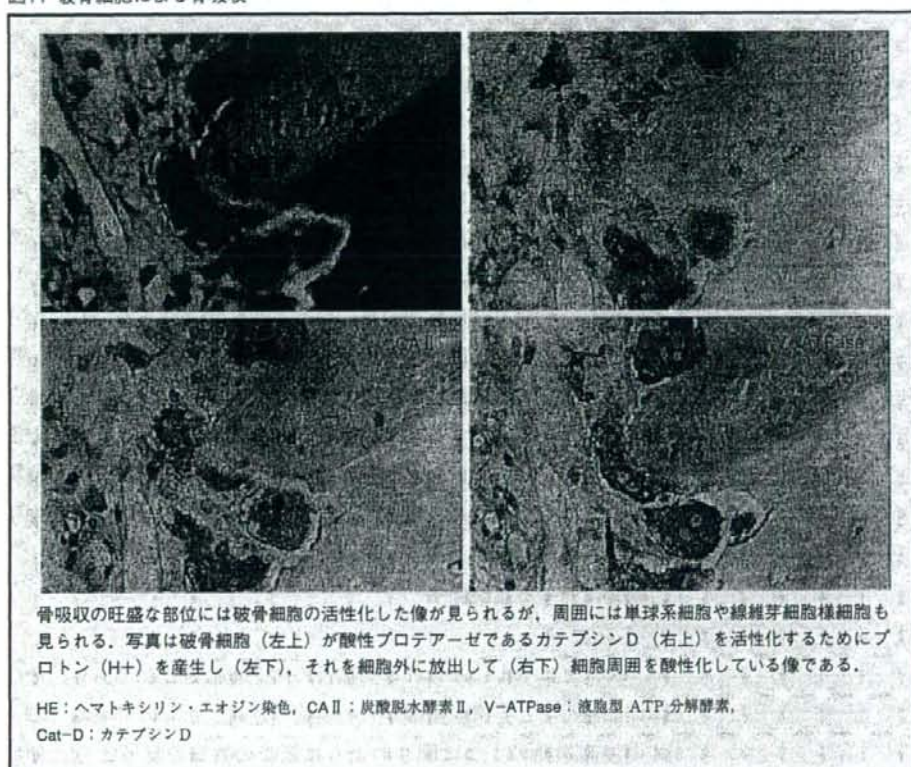
らに浸潤して骨破壊に至る経路と、図10のように滑膜、軟骨の境界部(ベアエリア)から軟骨下を通して骨髓内に直接浸潤する経路である。軟骨・骨破壊、両者の面からみると共通に見られる細胞はマクロファージや前述のFLSであるが、骨吸収については破骨細胞が破壊の主力と成りうる(図11)²⁰⁾。そのほか、動物モデルを用いて観察すると、軟骨下にOssification Groove of Ranvier (R輪)と呼ばれる発生学的に骨膜側より骨

図10 ベアエリアからの浸潤



炎症性変化はベアエリアから軟骨下を通して直接骨髓内へ波及する。

図11 破骨細胞による骨吸収



髄内に血管が入り込んでいく経路に沿った非骨化領域がある³¹⁾。ここにはマクロファージの浸潤や免疫グロブリンなどの沈着が、滑膜の炎症が波及する以前から認められ、骨破壊の新たな経路と考えられるが、ヒトの組織では観察することが難しい。将来、高解像度の画像によって変化を時間を追って観察することができるようになると、R輪を足場にして起る炎症性変化ももっと明らかになるであろう。

さて、臨床的には関節破壊、骨破壊という表現が一般的に使われているが、組織学的にみると壊されるという状態ではなく、肉芽組織や破骨細胞によって吸収されていくという像である。軟骨、骨の吸収については、上記のパンヌスだけでなく、他にも幾つかの因子が関与しているが、以下それぞれの因子について考えてみたい。ここで、軟骨破壊において破骨細胞に匹敵する軟骨型の多核巨細胞である破軟骨細

胞 (chondroclast) の存在を指摘する報告もある。確かに吸収されつつある軟骨の辺縁に沿って多核の巨細胞を見ることはあるが、破骨細胞に比べて数は少ない。むしろ、軟骨吸収の場合は紡錘形細胞や単球系の細胞と次に述べる軟骨細胞自身が酵素を発現しているように思われる。

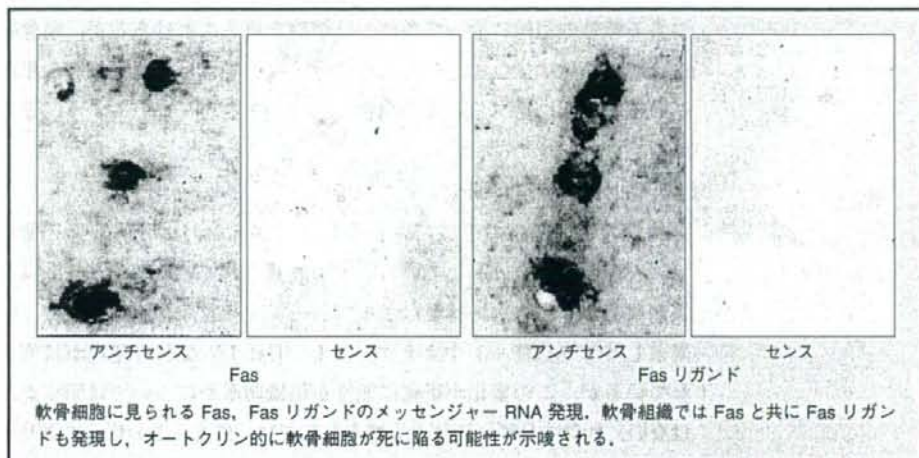
2) 軟骨細胞分解に関する酵素の発現

軟骨の変性経路の1つに軟骨細胞自らがタンパク分解酵素を発現し、周囲の基質を分解していることが証明されている^{22)~24)}。初期は基質がなくなり細胞も紡錘形になって、一見、線維芽細胞様になる。酵素としては MMP-3 やカテプシン L (Cat L) などの発現が証明されているが、この変化が単純に変性か組織防衛かについては明らかではない。軟骨の分解に関与する酵素としては、最近、この他にアグリカナゼの種類に入る a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin-like repeat (ADAMTS) が注目されている²⁵⁾。また、最近の報告として軟骨の基質を形成するヒアルロン酸 (HA) の動態に関する分析もかなり進んだ。すなわち、HA を合成する合成酵素と分解酵素いずれにおいても高分子、低分子に関するそれぞれの酵素があり、RA ではヒアルロン酸の分解が亢進して低分子化するとともに、低分子の HA 合成が亢進し、結局 RA では、HA の低分子化したものが増加する。なお、HA は高分子と低分子ではそれぞれ機能が異なり、高分子は構造の維持、機能の安定化、低分子は催炎作用を有していることも明らかにされ、軟骨分解に大きな影響を与えている^{26)~28)}。

3) アポトーシス

RA では軟骨細胞にアポトーシスを認める²⁹⁾³⁰⁾。アポトーシスは外からの直接の影響による細胞の(壊)死ではなく、細胞を取り巻く何らかの刺激によって細胞内の伝達情報のカスケードが活性化されて細胞の死に至る現象を言う。炎症・免疫系では細胞の表面に Fas 抗原が発現し、それに Fas リガンドが結合するとアダプター因子が活性化されてカスパーゼ 8 を介して多くのカスパーゼが活性化され、細胞内タンパクを切断して細胞を死滅させるというのが主要な経路である³¹⁾。RA では、軟骨細胞の表面には Fas 抗原が証明されており、これに外部からの Fas リガンドが結合してアポトーシスに至るカスケードが活性化されるが、同じ細胞表面に Fas リガンドも発現してい

図12 軟骨におけるアポトーシスの発現



ることが認められている (図12)³⁰⁾。Fas に対する Fas リガンドの作用は外部からの影響だけではなく、オートクライン的に作用していることも考えられる。

4) 機械的ストレス

前述のバンススや関節液からの影響を受けると軟骨組織の変性が生じ、軟骨組織からⅡ型コラーゲン、プロテオグリカンなどが失われ、軟骨が持つ弾性を失う。弾性を失った軟骨組織は荷重負荷や摩耗負荷に耐えられなくなり軟骨の摩耗、破壊、消失が生じ、その深部にある骨組織が直接機械的ストレスを受けることになり、骨破壊は進行する。組織学的にみると軟骨の喪失した後のむき出しになった骨の表面は刃物で研いだように摩耗されており、体重による過重の大きさを示している (図13)。その他に関節液の影響や炎症が進行して半月板や靭帯に損傷が起り、関節としてのバランスが崩れると変形性関節症 (OA) と同じ様な状態になる。

2. 骨に対する攻撃因子

1) 炎症性肉芽組織 (バンスス) と破骨細胞活性

骨組織を吸収するバンススは軟骨で述べたものと連続性であるが、特徴的なことは、骨破壊の場合、破骨細胞の活性化が見られることである。最近 RA における細胞学的な面から炎症反応を考えた場合、急

図13 関節リウマチ (RA) 患者の骨組織

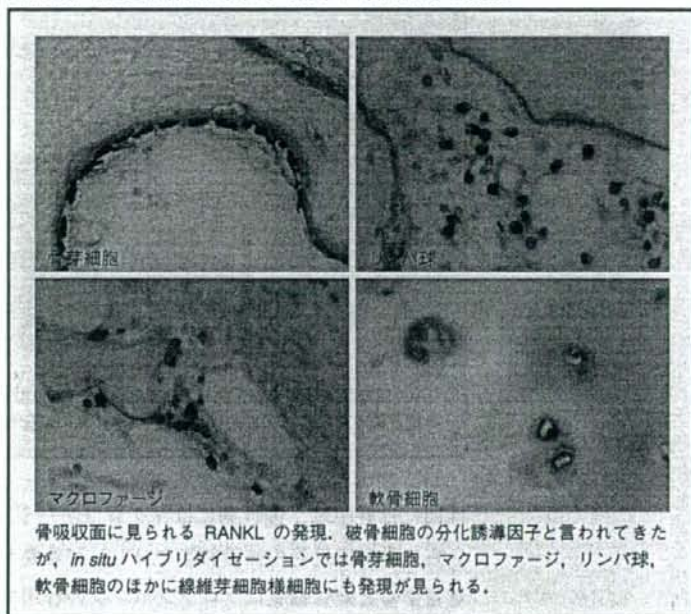


性期には好中球、慢性期にはマクロファージ、単球系が主体となり、さらに骨組織近傍の破骨細胞や FLS が重要となる。骨組織の破壊に着目すると破骨細胞はプロトンポンプの作用で細胞周囲に酸性環境を作り出し、カテプシン L, B, D などの酸性プロテアーゼだけでなく、MMP-9, MMP-2, MMP-13 あるいは ADAMTS など中性のタンパク分解酵素を産生、放出する³³⁾³⁴⁾。しかし、破骨細胞の数は決して多くなく、周囲の FLS や単球系細胞の影響も考えていく必要がある。

また、最近の話題として破骨細胞の分化誘導因子である NF- κ B 活性化受容体リガンド (RANKL) が骨芽細胞や周囲の FLS、さらにはリンパ球から産生されていることが明らかになり、骨吸収に影響を与えている可能性も示唆されている (図 14)³⁵⁾。

RANKL についてはこれを誘導するサイトカインである IL-17 の存在が証明され、現在、その解析が行われている³⁶⁾。また、IL-6 も B 細胞を活性化させて抗体を誘導すると同時に破骨細胞を活性化させて MMP などのタンパク分解酵素を放出させるという機能が証明されている³⁷⁾³⁸⁾。

最近の報告で MRI や CT などの解像力の進歩とともに、早期 RA の所見として、骨髄浮腫などが指摘されてきた。特に抗 CCP 抗体価が高く骨髄浮腫が認められた場合は骨破壊が進行しやすいと言われていいる。骨髄浮腫の原因については、いろいろな報告があるが、現在の

図14 NF- κ B 受容体活性化因子リガンド (RANKL) の発現

ところ滑膜の炎症が骨髄に達しているためと考えられている。今後、画像診断の進歩とともにこのような変化については、さらに症例を増やして検討していく必要がある。

2) 循環障害

RA の炎症が進行すると骨組織を養う血管周囲に炎症が波及し、閉塞性動脈内膜炎が生じて循環障害を引き起こすことがしばしば観察される。RA の滑膜に血管炎を見ることは多くはないが、絨毛状の滑膜組織の壊死やフィブリンの析出は循環障害による場合がある。また、組織学的には empty lacunae と言われる骨細胞の壊死の像が focal に集団をなして見られることもあるが、これは循環障害の結果と考えられる。

3) 廃用萎縮

疼痛、変形などから来る運動制限のため骨組織には、萎縮性変化が見られることがある。組織学的には筋組織の萎縮とともに骨粗鬆症の形で来ることが多い。

4) 治療による影響

種々の抗リウマチ薬が開発されるたびに問題になるのが、リウマチに対する効果と副作用である。関節、骨組織を考えるうえでよく知られているのはステロイド剤による骨粗鬆症と化膿性の関節炎である。最近ではステロイド剤の使用法が進歩し、以前ほど聞かれることは少なくなったが、注意して使用すべきである。また最近、注目されている生物学的製剤についても結核、肺線維症などの合併性が報告されている。生物学的製剤の中には $\text{TNF}\alpha$ を標的にしたものが多いが、最近では IL-6 受容体を標的とした薬の開発も行われている。

炎症後の関節

RA では本来の軟骨組織がほとんど吸収されるにもかかわらず、一方では間葉系細胞の増生が起り、軟骨への仮性、再生像もしばしば認められる。また、パンヌスにより半月板が破壊されたり、靭帯が切断されたりすると骨面と骨面が直接接して摩擦することにより刃物で研いだような状態になるが、一方では機械的刺激による骨の反応性増生もみられる。このような変化は OA でもみられるが、一般に RA の骨は OA に比べて脆い状態にある。これは骨粗鬆症の変化が目立つからであり、カルシウム、リンなどの分析を行った結果でも骨粗鬆症の状態を示しており、骨軟化症のようにバランスが崩れたわけではない。一方、炎症は周囲の軟部組織にも及び、長年を経て線維化し、瘢痕化することにより拘縮などによる変形が目立つようになる。このように、軟骨、骨の吸収、滑膜、関節包などの軟部組織の炎症、線維化により関節の形は変わってくる。

病理学からみたリウマチの治療について

以上、リウマチの発生から滑膜の炎症、そして軟骨・骨の吸収と関節の変形について述べてきた。RA という疾患の驚くことは、炎症が10年も20年も持続するというすごいエネルギーを持っているということである。現在のところはっきりとした原因は不明であるが、治療の面からみると self perpetuation と言われる炎症のサーキットをどこかで断ち切らなければならない。具体的には浸潤する炎症性細胞、サイトカインやタンパク分解酵素などの発現などが最も考えられる

図15 抗 TNF 抗体による治療効果

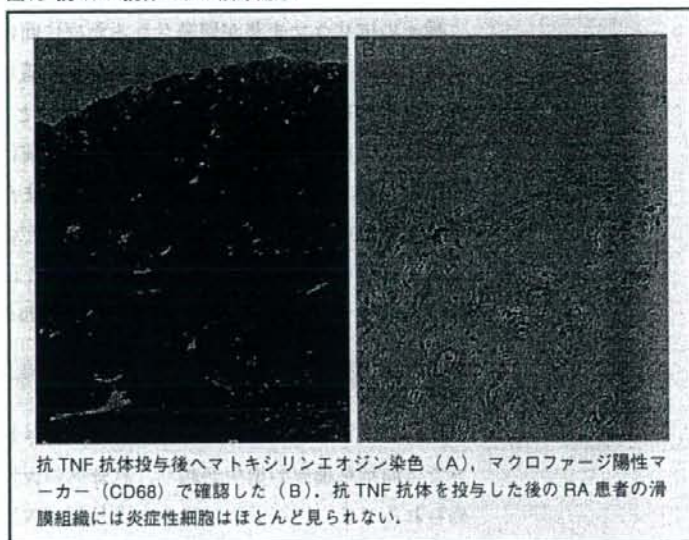
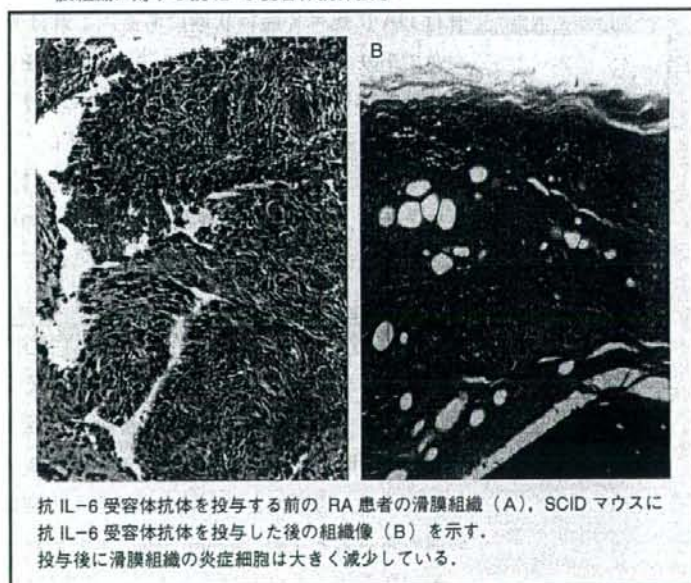


図16 重症複合免疫不全 (SCID) マウスに移植した関節リウマチ (RA) 患者の滑膜組織に対する抗 IL-6 受容体抗体投与



し、最近では TNF α や IL-6 受容体などに対する抗体が開発されてすでに用いられたり、近いうちに用いられようとしている³⁹⁾⁴⁰⁾。病理学の長所は、その抗リウマチ薬が具体的にどのような形で効果を発揮するかということを実際に確認できる特徴を持っていることである (図 15, 16)。

澤井 高志・宇月 美和・佐々木 喜子
金 仁 順

文 献

- 1) 澤井高志: 関節炎の病理学。リウマチ学。p353-363. 同文書院, 東京, 1989.
- 2) 澤井高志: リウマチ性疾患の病理。最新内科学体系免疫・免疫アレルギー性疾患 慢性関節リウマチ (井村裕夫, 他 編), p89-107. 中山書店, 東京, 1993.
- 3) Robert I.F. et al: Structure and Function of Synovial Cell In: Arthritis and allied conditions (McCarty D.J. et al. eds) pp263-278. Lea and Febiger, Philadelphia-London, 1993.
- 4) Scott D.L. et al: Significance of fibronectin in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 40 (2): 142-153, 1981.
- 5) 澤井高志, 他: 慢性関節リウマチ滑膜初期病変の免疫組織化学的検討—モノクローナル抗体を用いた炎症性細胞の定性ならびに定量的解析。リウマチ 30 (4): 247-254, 1990.
- 6) Sawai T. et al: In situ hybridization of stromelysin mRNA in the synovial biopsies from rheumatoid arthritis. *Tohoku J Exp Med* 178: 315-330, 1996.
- 7) Schumacher H.R. Jr, et al: Histological appearance of the synovium in early rheumatoid arthritis. *Sem Arthritis Rheum* 23 (6 Suppl 2): 3-10, 1994.
- 8) Klareskog L. et al: Immune functions of human synovial cells. Phenotypic and T cell regulatory properties of macrophage-like cells that express HLA-DR. *Arthritis Rheum* 25 (5): 488-501, 1982.
- 9) Poulter L.W. et al: Histochemical discrimination of HLA-DR positive cell populations in the normal and arthritic synovial lining. *Clin Exp Immunol* 48 (2): 381-388, 1982.
- 10) Stojan B. et al: Chemotactic effect of joint effusions. *Ann Rheum Dis* 33 (5): 425-427, 1974.
- 11) Takeuchi K. et al: Biochemical investigation of cell motile activity in rheumatoid synovial fluid. *J Rheumatol* 25 (1): 9-15, 1998.
- 12) Miller E.J. et al: Interleukin-8: an important neutrophil chemotaxin in some cases of exudative pleural effusions. *Exp Lung Res* 19 (5): 589-601, 1993.
- 13) Chevrel G. et al: Addition of interleukin 1 (IL1) and IL17 soluble receptors to a tumour necrosis factor alpha soluble receptor more effectively reduces the production of IL6 and macrophage inhibitory protein-3alpha and increases that of collagen in an in vitro model of rheumatoid synovial cell activation. *Ann Rheum Dis* 61 (8): 730-733, 2002.
- 14) Maeda S. et al: Determination of interstitial collagenase (MMP-1) in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 54 (12): 970-975, 1995.

- 15) Yoshihara Y, et al: Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 59 (6): 455-461, 2000.
- 16) 宗像孝佳, 他: 慢性関節リウマチにおける IL-18 の動態. *リウマチ* 41 (3): 625-634, 2001.
- 17) Ritchlin C, et al: Effector signals released by the synovial fibroblast in arthritis. *Arthritis Res* 2 (5): 356-360, 2000.
- 18) Kontinen Y T, et al: Fibroblast biology. Signals targeting the synovial fibroblast in arthritis. *Arthritis Res* 2 (5): 348-355, 2000.
- 19) Zvaifler N J: Pannus and Pannocytes-Alternative models of joint destruction in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 37 (6): 783-789, 1994.
- 20) 井上尚美, 他: 慢性関節リウマチ (RA) 関節破壊に関する酸性プロテアーゼ (カテプシン D) の活性化機構に関する免疫組織化学的解析. *炎症* 15 (4): 505-507, 1995.
- 21) 田中真希, 他: MRL/Mp-lpr (MRL/l) マウス関節病変における軟骨, 骨組織の変化 (第1報) - ossification groove of Ranvier の関節破壊の場としての意義 -. *炎症* 17 (2): 129-134, 1997.
- 22) Pap T, et al: Modulation of fibroblast-mediated cartilage degradation by articular chondrocytes in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 43: 2531-2536, 2000.
- 23) Jin G, et al: Biomechanical regulation of matrix metalloproteinase-9 in cultured chondrocytes. *J Orthop Res* 18 (6): 899-908, 2000.
- 24) Liu C J, et al: a metalloproteinase that directly binds to and degrades cartilage oligomeric matrix protein. *FASEB J* 20 (7): 988-990, 2006.
- 25) Fushimi K, et al: Functional differences of the catalytic and non-catalytic domains in human ADAMTS-4 and ADAMTS-5 in aggrecanolytic activity. *J Biol Chem* 2007.
- 26) Voelcker V, et al: Hyaluronan fragments induce cytokine and metalloprotease up-regulation in human melanoma cells in part by signalling via TLR4. *Exp Dermatol* 2007.
- 27) Hiramitsu T, et al: Intercellular adhesion molecule-1 mediates the inhibitory effects of hyaluronan on interleukin-1beta-induced matrix metalloproteinase production in rheumatoid synovial fibroblasts via down-regulation of NF-kappaB and p38. *Rheumatology (Oxford)* 45 (7): 824-832, 2006.
- 28) Waddell D D, et al: Hyaluronan Suppresses IL-1beta-induced Metalloproteinase Activity from Synovial Tissue. *Clin Orthop Relat Res* 465: 241-248, 2007.
- 29) Kim H A, et al: Apoptotic chondrocyte death in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 42 (7): 1528-1537, 1999.
- 30) Yatsugi N, et al: Apoptosis of articular chondrocytes in rheumatoid arthritis and osteoarthritis: correlation of apoptosis with degree of cartilage destruction and expression of apoptosis-related proteins of p53 and c-myc. *J Orthop Sci* 5 (2): 150-156, 2000.
- 31) 長田重一: 加熱しているアポトーシス研究. *実験医* 17 (13): 1598-1602, 1999.
- 32) Uzuki M, et al: Apoptotic chondrocyte and matrix metalloproteinases in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 43 (suppl): 1915, 2000.
- 33) Seki M, et al: Matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) in patients with rheumatoid arthritis. *Jap J Rheumatol* 7 (3): 197-209, 1997.
- 34) 伊藤 崇, 他: 慢性関節リウマチ血清, 関節液中の Metalloproteinase (MMP-13) の動態. -血清, 関節液の濃度, 活性化と関節組織での蛋白, mRNA の発現-. *リウマチ* 42 (1): 60-69, 2002.
- 35) Takayanagi H, et al: Involvement of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis from synoviocytes in

- rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 43 (2): 259-269, 2000.
- 36) Kotake S, et al: IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J Clin Invest* 103 (9): 1345-1352, 1999.
- 37) Cronstein BN: Interleukin-6—a key mediator of systemic and local symptoms in rheumatoid arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 65 (Suppl 1): S11-15, 2007.
- 38) Nakahara H, et al: Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy in rheumatic diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 6 (4): 373-381, 2006.
- 39) Feldmann M, et al: Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Ann Rev Immunol* 19: 163-196, 2001.
- 40) Charles P, et al: Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute phase proteins of following and anti-TNF-alpha therapy in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 163 (3): 1521-1528, 1999.

(II) Adipo、OPN、His からの治療薬
開発研究
抗 C1q mAb を用いての重症化
診断薬開発研究

Analysis of Radiocarpal and Midcarpal Motion in Stable and Unstable Rheumatoid Wrists Using 3-Dimensional Computed Tomography

Sayuri Arimitsu, MD, Kazuomi Sugamoto, MD, PhD, Jun Hashimoto, MD, PhD, Tsuyoshi Murase, MD, PhD, Hideki Yoshikawa, MD, PhD, Hisao Moritomo, MD, PhD

Purpose The kinematic evaluation of carpal motion, especially midcarpal motion, in rheumatoid arthritis (RA) has been extremely difficult because of limited imaging techniques previously available. The purpose of this study was to evaluate the amount of radiocarpal and midcarpal motion in the flexion-extension plane in both stable and unstable rheumatoid wrists using three-dimensional computed tomography.

Methods We acquired *in vivo* kinematic data on 30 wrists with RA by three-dimensional computed tomography with the wrist in 3 positions: neutral, maximum flexion, and maximum extension. All cases were radiographically classified into 1 of 2 subtypes, the stable form or unstable form, according to the classification by Flury et al. We evaluated the precise range of radiocarpal and midcarpal motion using a markerless bone registration technique and calculated the individual contributions to the total amount of wrist motion in the flexion-extension plane in the different radiographic subtypes of RA.

Results The average range of motion of radiocarpal and midcarpal joint was $27^\circ \pm 15$ and $32^\circ \pm 17$, respectively. The average contribution of midcarpal motion to the total amount of wrist motion was 54%. The average contribution of midcarpal motion in the unstable form was 67%, which was significantly higher than 47% ($p < .05$) in the stable form.

Conclusions Midcarpal motion of rheumatoid wrists in the flexion-extension plane was better preserved than previously thought. The contribution of midcarpal motion to the total amount of wrist motion was significantly greater ($p < .05$) in the unstable form than in the stable form of RA. (*J Hand Surg* 2008;33A:189–197. Copyright © 2008 by the American Society for Surgery of the Hand.)

Key words Kinematics, rheumatoid arthritis, three-dimensional, wrist.



THE INVOLVEMENT OF THE WRIST in rheumatoid arthritis (RA) is common, and surgical treatment is often required to alleviate persistent wrist pain. The natural course of destruction in a rheumatoid wrist has been

Department of Orthopaedic Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan.

The authors acknowledge the assistance during parts of the experimental procedure of Tetsuya Tomita, MD, PhD, Akira Goto, MD, PhD, Kunihiro Oka, MD, PhD, and Ryoji Nakao, Department of Orthopaedic Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine.

Received for publication June 13, 2007; accepted in revised form November 15, 2007.

The authors received support from the Japan Science and Technology Agency.

Corresponding author: Sayuri Arimitsu, MD, Department of Orthopaedic Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2, Yamada-oka, Suita, Osaka 565-0871, Japan; e-mail: sayu@df6.so-net.ne.jp.

0363-5023/08/33A02-0007\$34.00/0
doi:10.1016/j.jhssa.2007.11.012

classified into 3 types by Simmen and Huber¹: type I, the ankylosis type; type II, the osteoarthritis type; and type III, the disintegrating type. Based on their radiologic analysis, type I has a spontaneous tendency to progress into ankylosis, type II resembles secondary osteoarthritic changes as destruction progresses, and type III has progressive destruction, loss of alignment, and finally complete collapse of the wrist.¹ In addition, Flury et al² proposed the classification of wrists with RA into a stable form of the disease (types I and II) and an unstable form of disease (type III) to make the choice and timing of surgical intervention easier (Table 1 and Fig. 1). It has generally been thought that the deterioration of midcarpal joint is more severe in the unstable form than in the stable form.³ Therefore, the partial arthrodesis technique, like radiolunate (RL) arthrodesis, has been applicable to the stable form, whereas the unstable form has been better treated by total arthrodesis of the wrist.³

Radiolunate arthrodesis is a well-established procedure for the RA wrists, and several researchers have reported the favorable clinical results of the procedure.^{2–12} It has been suggested that RL arthrodesis is most useful in those

TABLE 1: Classification by the Natural Course of the Rheumatoid Wrist and the Radiologic Parameters Described by Simmen and Huber¹ and Flury et al

	Classification		Radiologic Parameters	
	Simmen and Huber ¹	Flury et al ²	Ulnar Carpal Translocation* (mm)	Loss of Carpal Height Ratio*
Type I	Ankylosis	Stable form	3.7 (0–11)	$\Delta 0.14$ (0.01–0.28)
Type II	Osteoarthritis	Stable form	3.8 (0–8)	$\Delta 0.16$ (0.02–0.34)
Type III	Disintegration	Unstable form	9.5 (4–17)	$\Delta 0.30$ (0.10–0.46)

*The radiologic parameters 10 to 20 years after onset of RA represented by Simmen and Huber¹ (n = 126).

rheumatoid patients whose disease had left the midcarpal joints relatively unaffected as seen on the radiograph.¹ However, the preoperative evaluation of the midcarpal joint on the radiograph has been difficult because of the complicated and overlapping shapes of the carpal bones in RA deformities. Recently, researchers have been able to measure *in vivo* and three-dimensional (3-D) kinematics of the human joint using a markerless bone registration technique, which is a method for evaluating the precise motions by determining relative positions of bones in different volume images.^{13–19} We thought it would be possible to evaluate the kinematics of the carpal motion and quantify the midcarpal motion preoperatively in cases of RA with this 3-D technique.

The kinematic behavior of the carpal bones in rheumatoid wrist is not well-known, especially in relation to the RA subtypes. The purpose of this study was to evaluate the amount of radiocarpal and midcarpal motion in the flexion-extension plane in both stable and unstable rheumatoid wrists using 3-D computed tomography (3-D CT). We calculated the individual contributions of radiocarpal and midcarpal motion to the total amount of wrist motion to determine which radiographic subtype of

RA had the greater contribution of midcarpal motion to the total amount of wrist motion.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

We randomly selected 30 wrists from 29 RA patients who were regularly treated with medication at our institution. All of them had pain and instability of the wrists. One patient was a man and 28 were women. The average age was 60 years (range, 21 to 80 years). The average duration of RA was 13 years (range, 6 to 38 years). For comparison, we investigated a control group of 10 normal wrists from 10 healthy volunteers comprising 8 men and 2 women whose average age was 29 years (range, 22 to 36 years). All subjects consented to be included in this study.

Radiographic Evaluation

To investigate the relationship between the contribution of midcarpal motion to the total amount of wrist motion and the radiographic appearance of RA, we classified 30 wrists with RA into 1 of the 2 subtypes, the stable form or the unstable form of the disease, by the natural course of the rheumatoid wrist and the radiologic parameters (Table 1 and

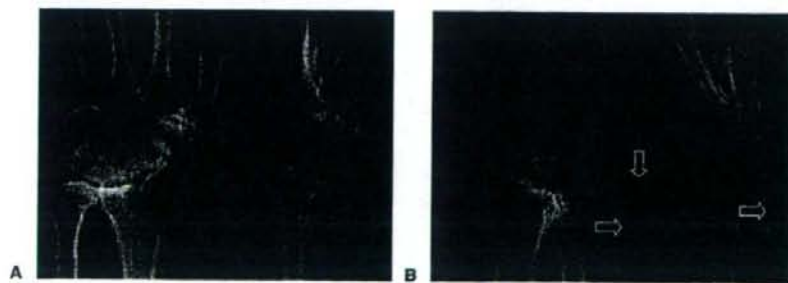


FIGURE 1: The **A** stable form and **B** unstable form of RA by the method of Flury et al.² **A** Representative case of the stable form of RA, which has a spontaneous tendency to progress into ankylosis (Video 1, a 3-dimensional animation of a representative case of the stable form of RA wrist, may be viewed at the *Journal's* Web site, www.jhandsurg.org). **B** Representative case of the unstable form of RA in which there is progressive destruction and loss of alignment. The carpal height is reduced and the carpal bones are dislocated ulno-palmarly with respect to the case shown in **A** (arrows) (Video 2, a 3-dimensional animation of a representative case of the unstable form of RA wrist, may be viewed at the *Journal's* Web site, www.jhandsurg.org).