

Table 2. Abnormal myelocytes (MX-GA + MY4+ myelocytes) in iliac and tibial bone marrow

	n	Percentage in Tibial BM	Percentage in Iliac BM	Absolute Number in Tibial BM (/mm <sup>3</sup> )	Absolute Number in Iliac BM (/mm <sup>3</sup> )
Non-RA controls	7	3.7±0.9 (1.5-7.0)	4.4±0.6 (1.8-7.3)	41 ± 13	86 ± 26
LES	17	2.7±0.5 (0.6-7.0)	3.6±0.5 (0.4-8.0)	33 ± 3	96 ± 18
MES	26	4.0±0.6 (0.9-11.8)	6.4±1.3 (1.5-26.0)	102 ± 37	246 ± 79*
MUD	13	4.3±2.0 (1.0-13.7)	7.9±2.3 (1.8-29.5)	94 ± 74	219 ± 65**

Values are the mean ± SEM. Values in parentheses indicate the range. BM: bone marrow.

\* p < 0.05 vs MES and the non-RA controls. \*\* p < 0.05 vs MUD and the non-RA controls.

prior studies<sup>20,21</sup>. However, the ratio of these cells in the iliac bone marrow was not significantly different to that in the non-RA controls. This could be a result of rapid turnover, and is probably related to the activation of CD4 cells in the peripheral blood. Although the precise pathological mechanisms are not yet known, the activation of T cell subsets could induce various immunologic enhancements such as the elevation of cytokines in the iliac bone marrow. For example, the elevated levels of IL-6 and IL-8 in the iliac bone marrow serum may be related to the remarkable synovial proliferation in multiple joints which is frequently seen in LES and MES<sup>22</sup>.

Another characteristic finding in the iliac bone marrow of patients with RA was the induction of abnormal myeloid cells, which were previously reported in epiphyseal bone marrow<sup>6</sup>. In our preliminary study, these cells were clearly distinguished from normal myeloid cells by their antigenic reactivities (MX-GA+MY4+ as well as mono-Lex+di-Lex+ as reported<sup>6</sup>). Because of availability of Mab, in our study these abnormal myeloid cells were defined by staining with MX-GA and MY4. MX-GA+MY4+ cells showed a significant increase in the iliac bone marrow of patients in MES and MUD compared with baseline value found in the non-RA controls. In the tibial epiphyseal bone marrow, there was no significant difference in the percentage or cell number of MX-GA+MY4+ cells between severe RA and the normal controls. This is because the number of these abnormal cells in the epiphyseal bone marrow were reduced during the remission period of RA. In several active cases, however, abnormal myeloid cells were present at up to 11.8% in MES, and 13.7% in MUD, respectively. Thus, abnormal myeloid cells occurred to a greater extent in the iliac bone marrow than in the tibial epiphyseal bone marrow, and was a characteristic feature of MES and MUD. Although the precise physiology and mechanisms involved are still under study, we have reported that polymorphonuclear neutrophils (PMN; the final differentiation stage of myeloids) with a special activity for tissue injury such as PMN factor activity<sup>23,24</sup> and high IL-1 levels<sup>25</sup> were detected in the bone marrow of patients with severe RA (MES and MUD) where those abnormal myeloid cells accumulated.

We have previously analyzed the natural course of RA based on the extent of joint destruction, and reported the existence of 3 disease subsets of RA; LES, MES and MUD<sup>12,13</sup>.

We classified these disease subsets according to the number of joints with erosion, serum Clq levels and the annual reduction of the ratio of carpal height<sup>26</sup>. In rough analysis, we found inflammatory variables [C-reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate (ESR), and rheumatoid factor (RF)] were persistently remarkably high for at least 5 years after the onset of disease in MES and MUD. Among these inflammatory parameters, CRP levels were persistently above 4 mg/dl within 5 years of onset in MES and MUD, but were usually less than 2 mg/dl in LES. The present study suggested that these clinically defined 3 disease subsets showed significantly different tendencies in the iliac bone marrow cells. That is to say, the increase of HLA-DR+CD8+ T cells in the iliac bone marrow occurs in LES and MES, while the increase of MX-GA+MY4+ cells is characteristic of more severe disease subsets of RA (MES or MUD) (Figure 6). These results suggest that differences at the cellular level affect the natural courses of RA.

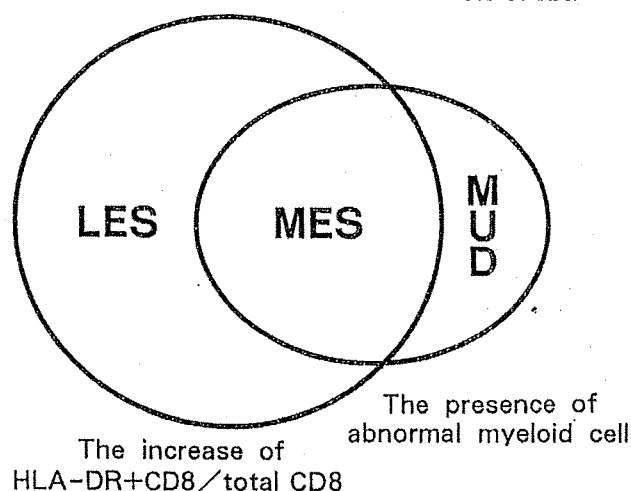


Fig. 6. Characteristic changes of iliac bone marrow cells in each RA disease subset. The increase of the percentage of HLA-DR+CD8 cells to all CD8 cells was recognized in LES and MES, and the presence of abnormal myeloid cells was characteristic to MES and MUD.

#### ACKNOWLEDGMENT

The authors thank Norikazu Murata, M.D., the Department of Orthopedic Surgery, Osaka-minami National Hospital, Osaka, and Masao Yukioka, M.D., the Department of Orthopedic Surgery, Yukioka Hospital, Osaka, for collecting samples, and Kazuhiro Fujita and Hayuko Utsumi (Japan Science Instrument Co., Ltd.), for technical assistance of cell sorting.

## REFERENCES

- Hayashida K, Ochi T, Fujimoto M, *et al*: Interleukin-1 and interleukin-6 activity and abnormal myelopoiesis. *Arthritis Rheum* 1992;35:241-5.
- Fujimoto M, Ochi T, Owaki H, *et al*: Elevated activity of interleukins-1, -2 and -3 in the bone marrow of collagen-induced arthritis rats. *Biomed Res* 1988;9:401-7.
- Fujimoto M, Hayashida K, Ochi T, *et al*: Fluctuation of interleukin-1 and -6 activity in bone marrow serum in collagen-induced arthritis in rats. *Biomed Res* 1992;13:243-51.
- Hakomori S, Nudelman E, Levery SB, Kannagi R: Novel fucolipids accumulating in human adenocarcinoma: I. Glicolipids with di- or trifucosylated type 2 chain. *J Biol Chem* 1984;259:4672-80.
- Fukushi Y, Hakomori S, Nudelman E, Cochran N: Novel fucolipids accumulating in human adenocarcinoma: II. Selective isolation of hybridoma antibodies that differentially recognize mono-, di- and tri-fucosylated type 2 chain. *J Biol Chem* 1984;259:4681-5.
- Ochi T, Hakomori S, Adachi M, *et al*: The presence of a myeloid cell population showing strong reactivity with monoclonal antibody directed to difucosyl type 2 chain in epiphyseal bone marrow adjacent to joints affected with rheumatoid arthritis (RA) and its absence in the corresponding normal and non-RA bone marrow. *J Rheumatol* 1988;15:1609-15.
- Owaki H, Ochi T, Yamasaki K, *et al*: Elevated activity of myeloid growth factor in bone marrow adjacent to joints affected by rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1989;16:572-7.
- Kotake S, Higaki M, Sato K, *et al*: Detection of myeloid precursors (granulocyte/macrophage colony forming units) in the bone marrow adjacent to rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1992;19:1511-6.
- Seitz M, Zwicker M, Pichler W, Gerber N: Activation and differentiation of myelomonocytic cells in rheumatoid arthritis and healthy individuals — Evidence for antagonistic *in vitro* regulation by interferon- $\gamma$  and tumor necrosis factor  $\alpha$ , granulocyte monocyte colony stimulating factor and interleukin 1. *J Rheumatol* 1992;19:1038-44.
- Sohen S, Kita H, Tanaka S: Abnormalities in bone marrow mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:12-6.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, *et al*: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
- Ochi T, Iwase R, Yonemasu K, *et al*: Natural course of joint destruction and fluctuation of serum Clq levels in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:37-43.
- Ochi T, Yonemasu R, Iwase R, Sasaki T, Tsuyama K, Ono K: Serum Clq levels as a prognostic guide to articular erosions in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1984;27:883-7.
- Fauchi AS: Human bone marrow lymphocytes. I. Distribution of lymphocyte subpopulations in the bone marrow of normal individuals. *J Clin Invest* 1975;56:98-110.
- Clark P, Normansell DE, Innes DJ, Hess CE: Lymphocyte subsets in normal bone marrow. *Blood* 1986;67:1600-6.
- Hamashima N, Ueda R, Takahashi T: Characterization of three monoclonal antibodies that reach with high-molecular mass glycopeptides isolated from F9 mouse teratocarcinoma cells. *Differentiation* 1986;31:174-82.
- Namikawa R, Ogata S, Ueda R, *et al*: Serological analysis of cell surface antigen of HL-60 cells before and after treatment with a phorbol ester tumor promotor. *Leukemia Res* 1983;7:375-87.
- Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Lichtman MA: Examination of the marrow. In: Williams WJ, Nelson DA, eds. *Hematology*. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 1990:24-31.
- Lee GR, Bithell TC, Foerster J, Athens JW, Lukens JN: Original and development of the blood and bloodforming tissues. In: Rothstein G, ed. *Clinical Hematology*. 9th ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1993:59-78.
- Galili U, Rosenthal L, Klein E: Activated T cells in the synovial fluid of arthritic patients. *J Immunol* 1981;127:430-2.
- Pincus SH, Clegg DO, Ward JR: Characterization of T cells bearing HLA-DR antigen in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1985;28:8-15.
- Tanabe M, Ochi T, Tomita T, *et al*: Remarkable elevation of interleukin 6 and interleukin 8 levels in the bone marrow serum of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1994;21:830-6.
- Wakitani S, Sakamuro D, Ochi T, *et al*: Polymorphonuclear cell factor found in patients with rheumatoid arthritis. *Biomed Res* 1988;9:395-9.
- Hashida R, Terato K, Miyamoto K, *et al*: Effect of polymorphonuclear leukocytes on synovial cell collagenase production. *Biomed Res* 1982;3:506-16.
- Ochi T, Wakitani S, Shimaoka Y, Ono K: Elevated activity of interleukin-1 epiphyseal bone marrow adjacent to affected joint in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;(suppl)33:149.
- Youn Y, Mcmurtry RY, Flatt AE, Gillespie TE: Kinematics of the wrist. I. An experimental study of radial-ulnar deviation and flexion-extension. *J Bone Joint Surg* 1978;60:423-31.

# Remarkable Elevation of Interleukin 6 and Interleukin 8 Levels in the Bone Marrow Serum of Patients with Rheumatoid Arthritis

MAKOTO TANABE, TAKAHIRO OCHI, TETSUYA TOMITA, RYUJI SUZUKI, TSUNEAKI SAKATA, YASUNORI SHIMAOKA, SHIGETO NAKAGAWA, and KEIRO ONO

**ABSTRACT.** *Objective.* Characteristic cellular changes have previously been reported in the bone marrow of patients with rheumatoid arthritis (RA). We investigated the levels of various cytokines in RA bone marrow. *Methods.* We studied 25 patients with RA (22 women and 3 men) and 10 trauma patients (7 women and 3 men) as non-RA controls. Twelve kinds of cytokines [interleukin (IL)-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, granulocyte colony stimulating factor, granulocyte/macrophage colony stimulating factor, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , and TNF- $\beta$ ] were assayed by ELISA in iliac bone marrow serum (BMS), tibial BMS, and peripheral blood serum. *Results.* Markedly elevated levels of IL-6 and IL-8 were detected in iliac BMS, and much lower levels were found in tibial bone marrow and peripheral blood serum. The levels of IL-6 and IL-8 in iliac BMS showed a close relationship to the extent of synovial proliferation. *Conclusion.* Iliac bone marrow may be an important site for the production or accumulation of IL-6 and IL-8 in RA, and these cytokines may influence synovial proliferation in patients with polyarthritis. (*J Rheumatol* 1994;21:830-5)

*Key Indexing Terms:*

BONE MARROW SERUM

CYTOKINE

RHEUMATOID ARTHRITIS

Earlier we investigated the epiphyseal bone marrow of patients with rheumatoid arthritis (RA) and found abnormal myeloid cells that are possibly related to tissue injury in severe destructive RA<sup>1</sup>. More recently, other characteristic cellular changes of the bone marrow have been reported<sup>2-5</sup>. These findings suggest that the bone marrow cells may play an important role in inducing and/or promoting polyarthritis in patients with RA. In the bone marrow of rats with collagen induced arthritis and adjuvant arthritis, we found that the levels of interleukin (IL)-1 $\alpha$  and IL-6 were elevated along with cellular changes<sup>6</sup>. An increase of these cytokines to high levels preceded the induction of arthritis and persisted while the arthritis lasted. Thus, the bone marrow of patients with RA may show changes in soluble factors as well as cellular components.

Many investigators have described the immunological effects of various soluble factors in patients with RA, including IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, and granulocyte/macrophage colony stimulating factor (GM-CSF). These cytokines are believed to be involved in pathogenesis of RA by stimulating synovial proliferation<sup>7</sup>, inflammatory cell infiltration<sup>8,9</sup>, acute phase protein synthesis<sup>10</sup>, and articular cartilage destruction<sup>11-13</sup>. Cellular changes and elevated cytokine levels have been detected in the inflamed synovial tissue and synovial fluid (SF) of RA<sup>14-17</sup>. However, during operations on the joints of patients with severe RA, we sometimes observe that there is little SF accumulation and/or synovial tissue proliferation. Accordingly, we considered the possibility that the bone marrow of patients with RA may also be a site of cytokine production, and thus we investigated the bone marrow levels of various soluble factors.

*From the Department of Orthopaedic Surgery, and the Rheumatology Unit, Osaka University Medical School, and Shionogi Research Laboratories, Osaka, Japan.*

*Supported in part by a grant-in-aid for Developmental Scientific Research from the Ministry of Education, Science, and Culture of Japan, and by a research grant for Rheumatoid Arthritis from the Ministry of Health and Welfare of Japan.*

*M. Tanabe, MD, Fellow; T. Ochi, MD, PhD, Professor of the Rheumatology Unit; T. Tomita, MD, Fellow; R. Suzuki, DVM, PhD; T. Sakata, PhD, Shionogi Research Laboratories; Y. Shimaoka, MD, PhD; S. Nakagawa, MD, Fellow; K. Ono, MD, Professor of Orthopedic Surgery.*

*Address reprint requests to Dr. M. Tanabe, Department of Environmental Medicine, Osaka University Medical School, 2-2 Yamada-oka, Suita-city, Osaka, 565, Japan.*

*Submitted June 7, 1993 revision accepted September 29, 1993.*

## MATERIALS AND METHODS

*Patients.* The subjects were 25 patients with RA who satisfied the diagnostic criteria for RA of the American College of Rheumatology<sup>18</sup>, and underwent reconstructive surgery at Osaka University Hospital or related hospitals. At the time of surgery, both iliac bone marrow blood and peripheral blood were sampled from all 25 patients and the cytokine levels were measured. Cytokine levels of tibial bone marrow blood could be measured in 15 of these 25 patients. There were 22 women and 3 men with a mean age of 54.7 years (range: 40-70 years) and a mean disease duration of RA of 9.2 years (range: 1-30 years). All the patients had been treated with disease modifying antirheumatic drugs (minimum; for 1 to 9 years), but they still required reconstructive operations for joint destruction. Bone marrow blood was obtained only after the patients gave informed consent. The operated joints were 20 knees, 3 elbows, 4 hands, 1 shoulder, and 1 hip. As

non-RA controls, we also studied 10 trauma patients who had no systemic inflammatory disease or immune abnormalities. They included 7 women and 3 men with a mean age of 56.7 years (range: 42–75 years).

**Serum samples.** For bone marrow blood samples, we collected 5 ml of non-heparinized blood from the iliac crest and from the proximal tibial metaphysis by needle puncture at the time of operation. At the same time, we collected nonheparinized peripheral venous blood by venipuncture. To obtain the maximum volume of serum, samples were let stand at 37°C for 60 min and then at 4°C for 60 min until the blood was thoroughly clotted. Centrifugation was then done at 1600 × G for 30 min to separate the supernatant, which was stored at –80°C until measurement. A preliminary study confirmed that the levels of cytokines showed no significant difference between blood samples that were processed rapidly or let stand at 37°C for 60 min.

**Quantitation of cytokines.** The serum levels of 12 different cytokines (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), GM-CSF, tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , and TNF- $\beta$ ) were measured by ELISA (ELISA kit: Quantikine, R&D System), and the concentrations were determined in pg/ml.

**Activity of synovitis.** At the time of operation, we observed the operated joint and the extent of synovial proliferation was roughly evaluated and classified from grade 0 to 3. Grade 0 indicated no synovial proliferation, while Grade 1 was mild synovitis limited to less than 20% of the joint cavity. Grade 2 indicated moderate synovitis affecting less than half of the joint cavity, and Grade 3 indicated severe synovitis affecting more than half of the joint cavity. There were 6 grade 3 cases, 9 grade 2 cases, 11 grade 1 cases and no grade 0 cases. In addition, 6 patients were unclassified. All of the non-RA controls had grade 0 synovitis.

**Laboratory variables.** Blood was collected just before the operation and the red blood cell (RBC) count, hemoglobin (Hb) level, white blood cell

(WBC) count, % neutrophils (%Neu), and platelet (Plt) count were measured. In addition, the erythrocyte sedimentation rate (ESR), and the levels of rheumatoid factor (RF), immunoglobulin G (IgG), IgA, IgM, and C-reactive protein (CRP) were measured, and the relationships of all these variables with each of the cytokines were studied.

**Statistical analysis.** Spearman's rank test was used for determining the correlations between the extent of synovitis and the various laboratory variables, while the Wilcoxon signed rank test was used to assess the significance of differences.

## RESULTS

**Cytokine levels in bone marrow serum.** As shown in Figure 1, only the IL-6, IL-8, and G-CSF levels were elevated in bone marrow serum (BMS), except in 3 patients who also had raised IL-1 $\alpha$  levels. The other cytokines were close to or below the assay detection limit. Iliac BMS contained IL-6 in 8 of the 25 patients with RA (range: 14–820 pg/ml; median: 46.5 pg/ml), IL-8 in 23 patients (range: 45–7890 pg/ml; median: 200 pg/ml) and G-CSF in 8 patients (range: 17–4200 pg/ml; median: 161 pg/ml) (Figure 1, Table 1). Among the 10 non-RA controls one patient showed a low level of IL-6 (23 pg/ml), and another showed a low level of IL-8 (30 pg/ml). Tibial BMS contained IL-6 in 8 of the 15 patients with RA tested (range: 14–45 pg/ml; median: 18.25 pg/ml). In addition, IL-8 was detected in 9 patients (range 35.5–2300 pg/ml; median: 140.5 pg/ml), and G-CSF

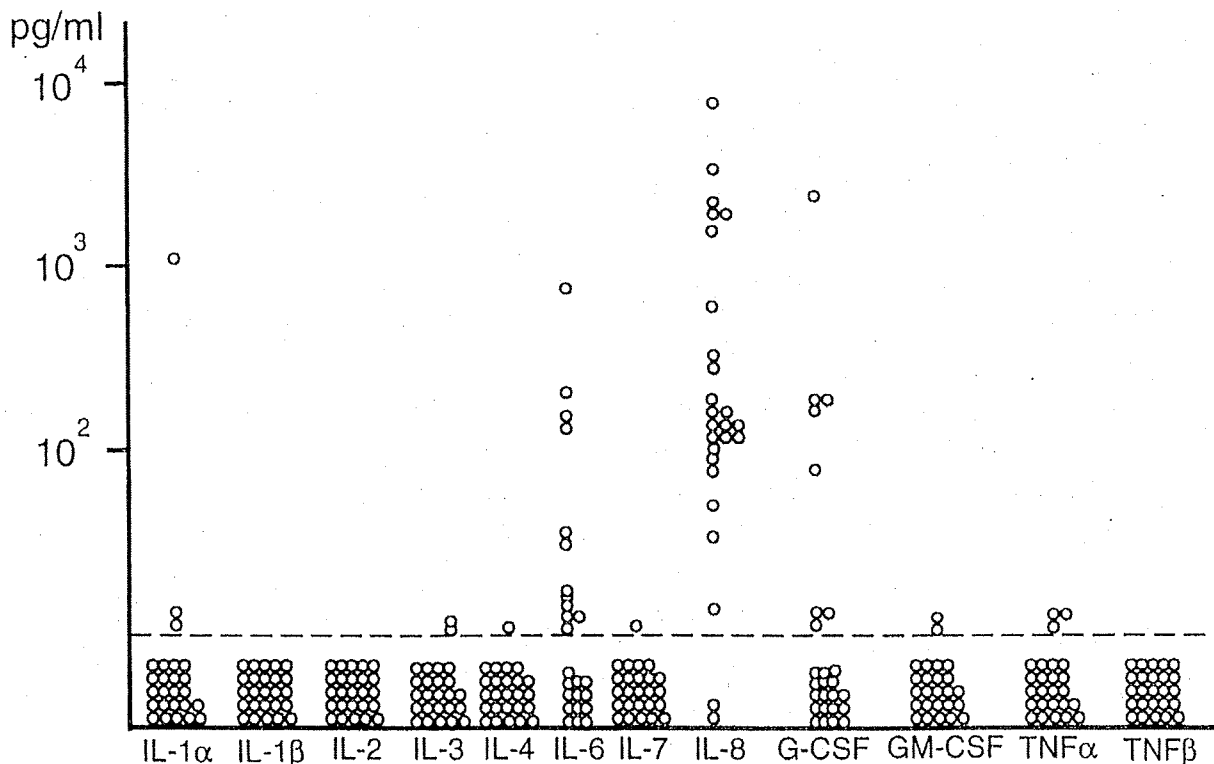


Fig. 1. Levels of IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IL-7, IL-8, G-CSF, GM-CSF, TNF- $\alpha$ , and TNF- $\beta$  in bone marrow supernatant from patients with RA. Bone marrow supernatant was obtained as described in Materials and Methods. Cytokine levels were determined with ELISA kits. Values less than the lower limit of detection for each assay are shown beneath the broken line.

Table 1. Cytokine levels of IL-6, IL-8, and G-CSF in the patients with RA and controls

	IL-6			IL-8			G-CSF		
	Tibial BMS	Iliac BMS	PBS	Tibial BMS	Iliac BMS	PBS	Tibial BMS	Iliac BMS	PBS
<b>RA</b>									
Number of patients	8/15	8/25	5/25	9/15	23/25	15/25	4/15	8/25	8/25
Range (pg/ml)	14-45	14-820	12.5-75	35.5-2300	45-7890	55-1150	53.5-10,200	17-4200	34-2370
Median (pg/ml)	18.25	46.5	28.5	140.5	200	270	455	161	113.5
Mean (pg/ml)	24.3	158.9	34.6	629.5	1167.6	458.2	2790.9	642.4	654.4
			#			###			
				**					
<b>Control</b>									
Number of patients		0/10	1/10		1/10	1/10		0/10	0/10
Range (pg/ml)			23		42	42			
Median (pg/ml)			23		42	42			

\*p < 0.05 and \*\* p < 0.01 (Spearman's rank correlation coefficient).

# p < 0.05 and ## p < 0.01 (Wilcoxon signed rank test).

was found in 4 patients (range: 53.5-10200 pg/ml; median: 455 pg/ml).

**Relationship between IL-6, IL-8, and G-CSF in bone marrow serum.** We examined whether there were any statistical correlations between the levels of IL-6, IL-8, and G-CSF. The IL-6 level in iliac BMS was closely correlated with the IL-8 level (p < 0.01) (Table 1), but the G-CSF was not correlated with either the IL-6 or IL-8 level. In tibial bone marrow, there was no correlation between the levels of IL-6, IL-8, and G-CSF. In addition, there was no correlation between the IL-6, IL-8, and G-CSF levels in iliac bone marrow and those in tibial bone marrow.

**Relationships between IL-6, IL-8, and G-CSF in BMS and peripheral blood.** The cytokine levels in iliac bone marrow were compared with those in peripheral blood (Figure 2, Table 1). IL-6 was detected in the iliac BMS of 8 patients with RA, the tibial BMS of 8 patients, and the peripheral blood serum (PBS) of 5 patients, with the maximum levels being 820 pg/ml, 45 pg/ml, and 75 pg/ml, respectively. In 6 of 8 patients, the iliac BMS levels were the highest among these 3 samples. The median IL-6 levels were 46.5, 18.25 and 28.5 pg/ml in iliac BMS, tibial BMS, and PBS, respectively, and the iliac BMS level was significantly higher than the PBS level. IL-8 was detected in iliac serum from 23 patients, tibial serum from 9 patients, and peripheral serum from 15 patients, with the highest levels being 7890, 2300, and 1150 pg/ml respectively. In 18 patients the IL-8 levels were highest in iliac BMS. The median IL-8 level was 200 pg/ml in iliac BMS, 140.5 pg/ml in tibial BMS, and 270 pg/ml in PBS, respectively. The median level of iliac BMS included 23 samples which contained 14 cases more than tibial BMS and 8 more than PBS. These additional cases usually showed lower levels and made the median level lower than that of PBS. Although statistical analysis was performed we measured cytokine levels in all 3 lesions, and the levels of iliac BMS were higher than that of PBS.

There were no significant correlations between the IL-6 and IL-8 levels in tibial bone marrow and in peripheral blood. In the case of G-CSF, 2 patients had higher levels and another 2 had lower levels in iliac bone marrow than in peripheral blood (Figure 2).

**Relationship of cytokine levels to synovitis.** We analyzed the relationship between synovitis and the levels of each cytokine detected in iliac BMS (IL-6, IL-8, and G-CSF). As shown in Figure 3, the levels of both IL-6 and IL-8 increased as synovial proliferation became greater (IL-6: p < 0.05; IL-8: p < 0.005). In contrast, no correlation was observed between the extent of synovial proliferation and the G-CSF level.

**Relationship of cytokines and laboratory variables.** To clarify the relationship between bone marrow cytokines and systemic inflammation, we analyzed the correlations with various hematologic variables (CRP, ESR, WBC, %Neu, RBC, Hb, and Plt) and immunologic variables (RF, IgG, IgM, and IgA). No correlations were observed between the levels of IL-6, IL-8, and G-CSF and the laboratory variables. Thus, the elevation of cytokine levels in the bone marrow was not related to systemic inflammation.

## DISCUSSION

Our study showed that the IL-6, IL-8, and G-CSF levels were markedly elevated in the iliac bone marrow serum and the peripheral blood of some patients with RA. The levels of IL-6 and IL-8 in many patients were higher in the iliac bone marrow than in the peripheral blood, but G-CSF was more variable and the level was sometimes higher and sometimes lower in the bone marrow than in the peripheral blood. Accordingly we concentrated our investigation on IL-6 and IL-8.

Two possible problems with our experimental procedures need to be considered. One is the dilution of bone marrow blood with peripheral blood at the time of aspiration. In

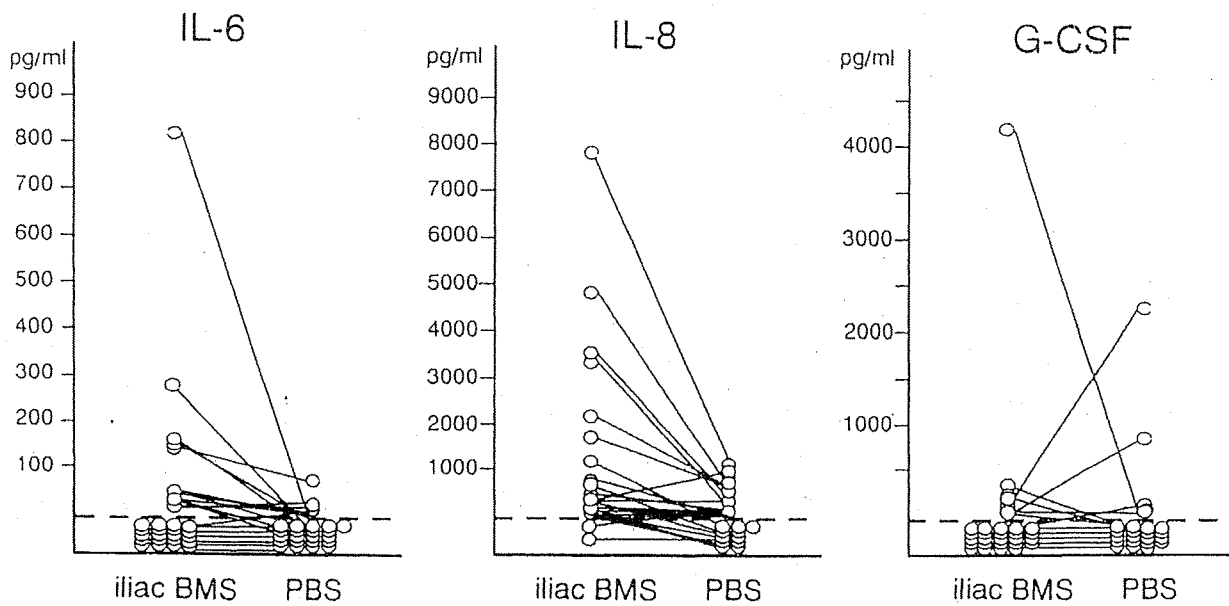


Fig. 2. Comparison of IL-6, IL8, and G-CSF levels between iliac BMS and PBS. Both IL-6 and IL-8 levels in iliac bone marrow were higher than those in peripheral blood (IL-6:  $p < 0.05$ ; IL-8:  $p < 0.005$ ), and the peripheral blood levels increased in proportion with those in iliac bone marrow (IL-6:  $p < 0.05$ ; IL-8:  $p < 0.001$ ). In the case of G-CSF, showed 2 patients had higher levels and another 2 had lower levels in iliac bone marrow than in peripheral blood.

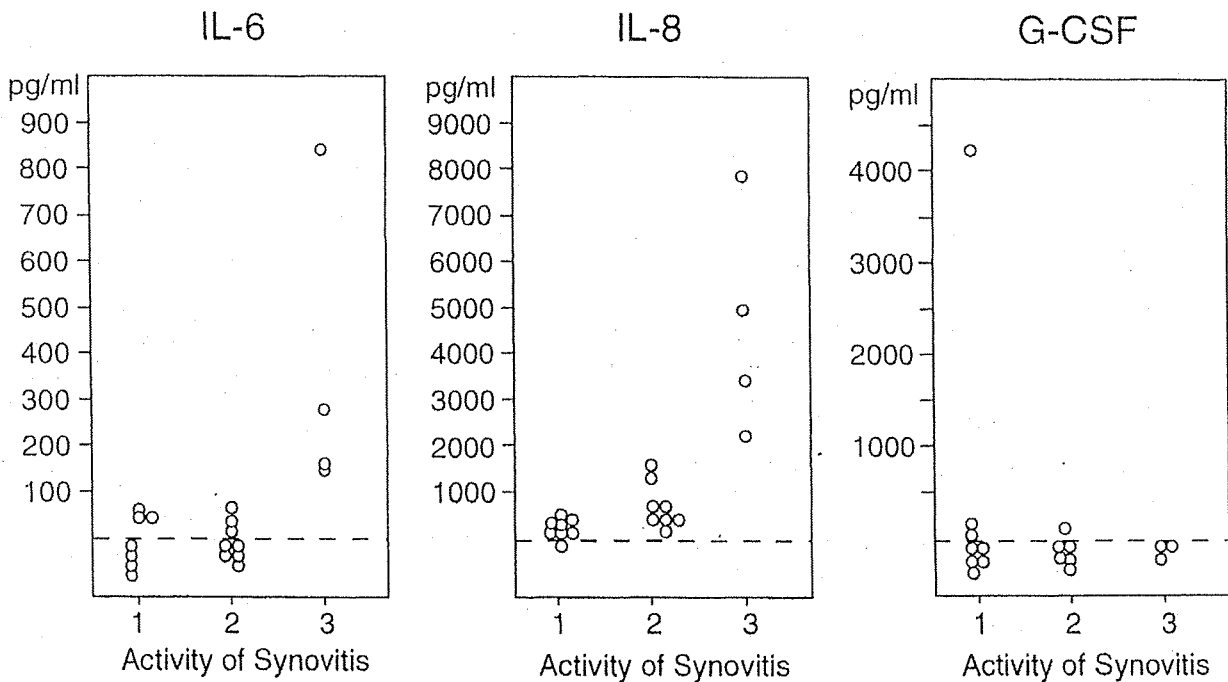


Fig. 3. Relationship between the grade of synovitis and the levels of IL-6, IL-8 and G-CSF. As the extent of synovial proliferation increased, the levels of both IL-6 and IL-8 became higher (IL-6:  $p < 0.05$ ; IL-8:  $p < 0.005$ ). However, no correlation was observed between the extent of synovial proliferation and the G-CSF level.

preliminary experiments, we confirmed that the initial 5 ml of bone marrow blood was minimally diluted with peripheral blood. Thus, the actual IL-6 and IL-8 levels in BMS would be only slightly higher than those reported here. The 2nd potential problem is related to our procedure of leaving the samples at 37°C for 60 min, and at 4°C for 60 min. However, we compared the cytokine levels in serum samples obtained by procedure with those of serum obtained from fresh bone marrow blood, and found no difference.

Elevated levels of IL-6 and IL-8 have been detected in the synovial tissue, SF and peripheral blood of patients with RA in many studies<sup>8,14-17</sup>. In our study, we also measured the levels of IL-6 and IL-8 in the SF of 6 patients. The IL-6 level ranged between 290 pg/ml and 400 pg/ml, while the IL-8 level ranged from 390 pg/ml to 16600 pg/ml. These values were comparable with those reported by other authors<sup>8,16,17</sup>. The cytokine levels in SF were generally higher than those in iliac BMS. However the levels of IL-6 and IL-8 in SF did not show a significant correlation with those in iliac BMS, suggesting that these cytokines were produced independently in the synovial tissue and the iliac bone marrow. Thus, the elevation of these cytokines in synovial tissue reported by other authors could represent a localized mechanism promoting synovial proliferation, while the production of cytokines in iliac bone marrow may represent a systemic mechanism. As the accumulation of SF is not always observed in RA, systemic production of these cytokines could sometimes be important in the exacerbation of synovitis.

The IL-6 and IL-8 levels in PBS of our patients with RA were significantly higher than those in the non-RA controls, but these levels were much lower than those found in iliac BMS or SF, possibly because of dilution or degradation in the peripheral blood.

The epiphyseal bone marrow is a hemopoietic organ in children, but not in adults. However, as myeloid cells including immature cells are found in epiphyseal bone marrow lesions adjacent to the involved joints of adults with severe active RA<sup>2</sup>, this bone marrow might regain its infantile hemopoietic function in RA and behave more like iliac bone marrow. In our study, we found that the levels of IL-6 and IL-8 in tibial BMS were not significantly different from those in the peripheral blood. Although higher levels of cytokines occasionally could be found in the tibial BMS, there was no statistical difference in the cytokine levels of epiphyseal bone marrow obtained from bone marrow adjacent to joints with and without synovitis. Our findings suggest that the epiphyseal bone marrow is not a major source of IL-6 and IL-8 like the iliac bone marrow. As there were no significant differences between the cytokine levels in tibial BMS and the peripheral blood, the tibial bone marrow appears to behave differently from the iliac marrow with respect to cytokine production.

The main pathological changes of the synovial villi in RA are known to be synovial cell proliferation, invasion of small

blood vessels, and perivascular inflammatory cell infiltration. Elevation of IL-6 and IL-8 levels in the iliac bone marrow and in peripheral lesions could induce the systemic exacerbation of proliferative synovitis in patients with RA, since IL-6 is reported to induce synovial proliferation<sup>7</sup>, and IL-8 induces inflammatory cell accumulation<sup>8,9</sup>. IL-6 has also been found to induce osteoporosis by stimulating the proliferation of osteoclasts<sup>10</sup>, and IL-8 may play a role in neutrophil mediated cartilage degradation<sup>11</sup>. Although the relationship of these cytokines to bone destruction was not clarified in our study, one of the important mechanisms promoting the exacerbation of synovitis could be elevated levels of IL-6 and IL-8 in iliac bone marrow. Accordingly the disease activity may be controlled systemically by some mechanism in bone marrow.

Despite the correlation between elevated levels of IL-6 or IL-8 and the exacerbation of synovitis in our patients with RA, there was no correlation between these cytokines and laboratory variables of systemic inflammation. This was probably because the levels of acute phase reactants are also influenced by many other factors in RA.

Although IL-1 levels are elevated in the BMS of rats with adjuvant arthritis or with collagen induced arthritis from the early period of the disease<sup>6</sup>, the IL-1 levels were not markedly raised in BMS of our patients, except in 3 cases. One patient with an elevated IL-1 level was a 56-year-old man with arthritis of the knee for 6 months, who underwent synovectomy for both diagnostic and therapeutic purposes. After observation for more than 6 months, we diagnosed him as having RA. The other 2 patients were women aged 64 and 63 years with RA for over 5 years. We obtained their iliac BMS at the beginning of an exacerbation of the disease, and found elevated IL-1 levels. At subsequent operations, we were able to obtain their iliac BMS twice more, and found that the IL-1 level was not elevated. Thus, the increase of IL-1 in bone marrow serum could be a phenomenon of short duration occurring with the initiation or exacerbation of RA. In the future, we will continue to investigate how the production and accumulation of cytokines in bone marrow related to intraarticular synovial proliferation and the clinical features of RA.

## REFERENCES

1. Ochi T, Hakomori S, Adachi M, *et al*: The presence of a myeloid cell population showing strong reactivity with monoclonal antibody directed to difucosyl type 2 chain in epiphyseal bone marrow adjacent to joints affected with rheumatoid arthritis (RA) and its absence in the corresponding normal and non-RA bone marrow. *J Rheumatol* 1988;15:1609-15.
2. Owaki H, Yukawa K, Ochi T, Shimaoka Y, Ono K: FACS analysis of myeloid differentiation stages in epiphyseal bone marrow adjacent to joints affected with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1991;20:91-7.
3. Seitz M, Zwicker M, Pichler W, Gerber N: Activation and differentiation of myelomonocytic cells in rheumatoid arthritis

- and healthy individuals — Evidence for antagonistic in vitro regulation by interferon- $\gamma$  and tumor necrosis factor, granulocyte monocyte colony stimulating factor and interleukin 1. *J Rheumatol* 1992;19:1038-44.
4. Kotake S, Higaki M, Sato K, *et al*: Detection of myeloid precursors (granulocyte/macrophage colony forming units) in the bone marrow adjacent to rheumatoid arthritis joints. *J Rheumatol* 1992;19:1511-6.
  5. Sohen S, Kita H, Tanaka S: Abnormalities in bone marrow mononuclear cells in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1993;20:12-6.
  6. Hayashida K, Ochi T, Fujimoto M, *et al*: Bone marrow changes in adjuvant-induced and collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:241-5.
  7. Endo H, Akahoshi T, Takagishi K, Kashiwagi S, Matsushima K: Elevation of IL-8 levels in joint fluids of patients with rheumatoid arthritis and the induction of IL-8 of leukocyte infiltration and synovitis in rabbit joints. *Lymphokine Cytokine Res* 1991;10:245-52.
  8. Peichl P, Ceska M, Effenberger F, *et al*: Presence of NAP-1/IL-8 in synovial fluids indicates a possible pathogenic role in rheumatoid arthritis. *Scand J Immunol* 1991;34:333-9.
  9. Larsen CG, Anderson AO, Appella E, Oppenheim JJ, Matsushima K: The neutrophil-activating protein (NAP-1) is also chemotactic for T lymphocytes. *Science* 1989;243:1464-6.
  10. Hirano T: Interleukin-6 and its receptor: Their role in plasma cell neoplasias. *Int J Cell Cloning* 1991;9:166-84.
  11. Elford PR, Cooper PH: Induction of neutrophil-mediated cartilage degradation by IL-8. *Arthritis Rheum* 1991;34:325-32.
  12. O'Byrne EM, Schroder HC, Stefano C, Goldberg RL: Catabolin/IL-1 regulation of cartilage and chondrocyte metabolism. *Agents Actions* 1987;21:341-4.
  13. Opdenakker G, Masure S, Grillet B, Damme JV: Cytokine-mediated regulation of human leukocyte gelatinases and role in arthritis. *Lymphokine Cytokine Res* 1991;10:317-24.
  14. Firestein GS, Alvaro-Garcia JM, Maki R: Quantitative analysis of cytokine gene expression in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 1990;144:3347-53.
  15. Bhardwaj N, Santhanam U, Lau LL, *et al*: IL-6/IFN- $\beta$ 2 in synovial effusions of patients with rheumatoid arthritis and other arthritides. *J Immunol* 1989;143:2153-9.
  16. Brennan FM, Zachariae COC, Chantry D, *et al*: Detection of IL-8 biological activity in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis and production of IL-8 mRNA by isolated synovial cells. *Eur J Immunol* 1990;20:2141-4.
  17. Koch AE, Kunkel SL, Burrows JC, *et al*: Synovial tissue macrophage as a source of the chemotactic cytokine IL-8. *J Immunol* 1991;147:2187-95.
  18. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, *et al*: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315-24.
  19. Jilka RL, Hangoc G, Girasde G, *et al*: Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by IL-6. *Science* 1992;257:88-91.



## 教育研修講演

### 慢性関節リウマチの自然経過と治療計画

(大阪大学医学部環境医学教室)

越 智 隆 弘 ・ 富 田 哲 也

(大阪大学医学部整形外科学教室)

木 村 友 厚 ・ 東 文 造 ・ 大 脇 肇  
脇 谷 滋 之 ・ 島 岡 康 則 ・ 小 野 啓 郎

Key words : Rheumatoid arthritis, Natural course, A concept for therapy, Disease subsets, Pathology of bone marrow

慢性関節リウマチ(RA)は、何年にもわたり多くの関節の炎症性破壊が進行する慢性進行性疾患である。発症後の経過は軽症に終始する例も、どんどん重症に陥っていく例もあり、さまざまである。このようなRAが発病後10年以上経てどようになるかの予後はさまざま、手足の末梢関節のみが侵され日常生活上支障の少ない例から、大関節も侵されて高度の機能障害に陥る例までいろいろある。

しかし、患者さんはRAの診断がつけられると、自分が将来に重症RAに進んで重篤な機能障害に陥ってしまう恐怖感に陥る。またわれわれ臨床家は、目の前の患者さんが将来どようになるかの予測がつかずに困惑するのが実状である。RA患者の長期の経過と予後像を予測することは、患者の長期の治療計画を立てるうえで、また患者に長期の生活設計を立てさせるためにも重要なことであり、われわれはその解析を試みた。その結果、われわれはRAの罹病早期から軽症例、重症例それぞれが別の自然経過をとる、すなわち、病型に分かれていると考えるに至った。そんな疾病であるのに、RAという診断がつくと1つのパターンで治療法を初めとする抗リウマチ剤が考えられるのは不十分ではないか。病態的な差異をも検討し、治療に関しても考察するのが本稿の目的である。

#### I. RAの自然経過

##### A. 早期RA

早期RAの症状は、発熱や全身倦怠感を伴いながら、手のこわばりや、手関節、手指または足趾の関節の明らかな腫れが数週間以上にわたって続く。早期リウマチの診断基準を明確にしようとする活動は、厚生省リウマチ調査研究事業としての研究班<sup>9)</sup>や日本リウマチ学会の委員会などで精力的に進められているので、近年中に一定のコンセンサスを得られたものが作られるであろう。

われわれは、手関節や手足指関節などの数関節に慢性に明らかな腫れが続き、赤沈値やCRP値などの炎症反応が明らかな亢進を示し、膠原病や慢性感染症(結核など)などの類似疾患が臨床検査値で否定的なときには、早期RAの可能性が大きいと考えて治療している。

RAが進行してくると、多くは関節にX線的な破壊を認めるようになってくる。やがて誰が診てもRAの状態になり、診断基準<sup>1)</sup>を満たして診断が確定されてくる。関節の破壊をX線で認めない程度の例もあり、診断基準でもX線的な関節破壊の画像は必ずしも必要条件ではない。事実、X線的なerosionを認めなくても、手術目的で開けてみると著明な滑膜増殖を認めることはよくある。X線的なerosionもあくまで診断基準の1項目として考えるべきである。当然

第66回日本整形外科学会学術集会(神戸)において、教育研修講演として発表した。

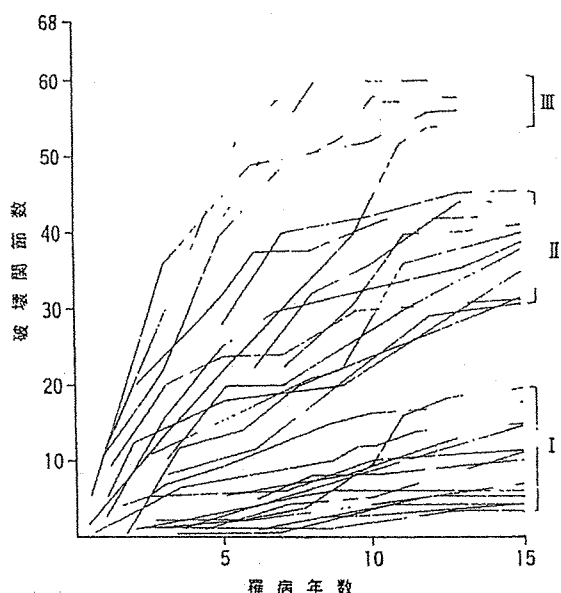


図1 RA患者の罹病年数に伴う関節破壊の進行。I群は少関節破壊型、II群は多関節破壊型、III群はムチランス型病型。

のことであるが、診断基準は感度と危険率を前提にしたものであり、絶対的なものではないので、観察は続けなくてはならない。

診断基準が満たされた後に、患者の不自由度が長期経過でどのように変わっていくかを調べようとしたのが以下の研究である。患者の不自由度あるいは、整形外科医が重症だなあと感じる指標を種々検討して、結局は全身の関節の単純 X 線像で破壊を認める関節数(破壊関節数; 後述)が最も的確と結論して研究を進めた。

#### B. RA患者の関節破壊の広がり と 病型

RA と診断された患者の関節破壊が将来どのように進んでいくのか、10年以上の経過でどのように変わっていくのかを調べた。大阪大学附属病院および関連施設において罹病早期より10年以上の経過を観察できたRA患者を対象に、関節破壊進行の自然経過を解析した<sup>7),9)</sup>。代表的な30例の全身の68関節中の破壊関節数(number of joints with erosion; NJE)の経年的な変化を図1に示す。縦軸の破壊関節数は全身68関節のX線写真よりerosion以上の変化を示す関節数で、RAによる関節破壊の広がりを示す。横軸はRAの罹病年数を示す。罹病5年ぐらいまでは徐々にNJEが増すが10年以後はほとんど変わらないI群、罹病早期よりNJEは急激に増し10年以内にほとんどの関節が侵され、それ以後はほとんど変わらないIII群、およびI群とIII群の間のII群である。IIおよびIII群を重症RAと呼べる

が、われわれの調べた母集団全体の中では約30%を占めた。図1に示されるように、NJEの群間の相違は10年以上で明瞭になるので、罹病10-15年の240例の成人発症RA患者を無作為に集め、全身関節の単純 X 線像よりNJEを評価してその分布を調べた。

その結果、独立したポアソン分布を示す3つのピークが見られた。罹病10-15年でのRA患者は関節破壊の広がりの程度によって3群に分かれたわけである。それぞれのグループが10-15年でどの程度の関節破壊に陥っているかの平均NJEは10.9(SD=0.5), 32.2(SD=4.8), 53.5(SD=4.8)であった。統計学的に3群が示されおのおのを取りあえず少関節破壊型病型(least erosive subset; LES), 多関節破壊型病型(more erosive subset; MES), ムチランス型病型(mutilating disease; MUD)とよぶ<sup>19)</sup>。

#### C. 関節破壊の病型別特徴

##### 1. 破壊関節部位の予後の概略

各病型を関節破壊の広がりで分類したが、侵される関節にも特徴がないかを調べた。図2は各病型の罹病10年以上での関節破壊部位を、X線上erosion以上に侵された関節の頻度で調べた<sup>7),9)</sup>のものである。LESでは手関節(72%), 手足の指MP関節(22-29%)などの末梢小関節の破壊が主体で機能障害も軽度である。MESでは末梢小関節はもとより、さらに膝関節(76%)や股関節(37%)などの大関節も侵され機能障害は重度であるが、合併症が軽度で再建手術で十分の機能を回復できる。MUDではほぼ全関節が高度に破壊され、合併症も重度で再建手術も効果は少なく、寝たきりになることも多い。

##### 2. 各関節破壊進行の病型別特徴

関節破壊の広がり と 部位の予後は上記のようなものである。同じ関節の破壊でも、その程度は病型によって大きく異なる。概して言えば、LESは増殖性滑膜炎による関節のerosionが主体である。MUDでは靭帯の高度な変性による弛みに起因する不安定な動きにより、高度な骨粗鬆症に陥った骨が圧壊されるのが主体である。MESではLESとMUDの移行型で、炎症の程度によってLES寄り、またはMUD寄りになっている。以下に各関節に見られる破壊の概略を述べる。

##### a. 手の症状

ほとんどの例で手の腫脹、疼痛、可動域制限が認められるが、予後は病型により異なる。LES症例の場合には70%以上の頻度で手関節のX線像の変化を認め、しばしば橈尺関節の亜脱臼も見られる。しかし、罹病10

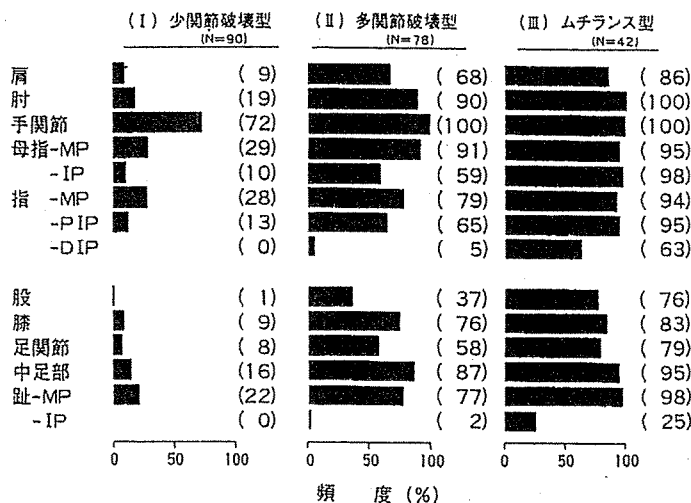


図2 罹病10-15年の各病型のRA患者の破壊関節部位. 破壊の確率を%表示した.

年以上経っても X 線像(図3)では近位手根骨列の靡爛(erosion)による関節裂隙の狭小化(図3-A), または橈骨と手根骨の一部が癒合する(partial fusion: 図3-B)程度である. 亜脱臼変形は少なく, 握力もよく保たれる. MESやMUDの重症RAの場合には, ほぼ全例で進行した手関節破壊が認められる(図4). 罹病10年経ったMUDの場合には, 手関節は掌尺側へ高度な亜脱臼を起こす(図4-C)か, 比較的炎症反応の軽度の症例では, 関節が骨化により固定(図4-A)されてしまう. MES症例では経過中の炎症反応値と関連して, 上記のLESに認められる軽度の破壊に終わるものから, MUDに認められる高度な破壊までさまざまなものが認められる. しかし通常はMESに認められる関節裂隙の狭小化(図4-B)は, 手根骨の近位手根骨列の中程度以上の破壊を伴う. 手関節の掌尺側への亜脱臼が進み, 変形と脱力が進行する.

LES, MESともに通常は指関節の罹患も伴うが, MESの方が高度である. 中手指節間(MP)関節の慢性的腫脹が続き屈曲拘縮が起きると, いわゆるスワンネック変形になりやすい. また近位指節間(PIP)関節の場合にはボタンホール変形になりやすい. MUDでは通常は手指関節部の骨の壊滅により, 関節は緊張を失いブラブラになり, いわゆるオペラグラス変形に陥る. 総指伸筋腱や長母指伸筋腱などの腱断裂もしばしば見られる.

b. 足の症状

いずれの病型でも, 足趾のMP関節炎に伴う足底(MP部の)痛, 前足部の開張, 外反母趾, 足趾変形拘

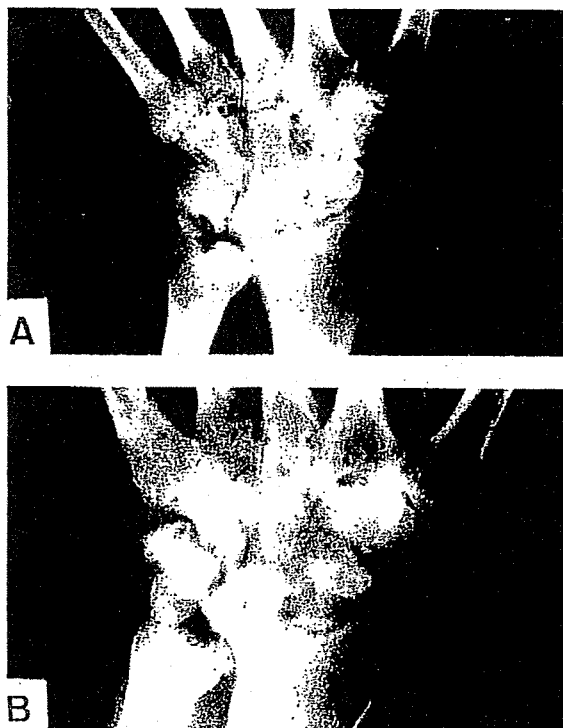


図3 LES群の罹病10年以上での手関節のX線の予後像.

縮(hammer toe)などの変形を起こす. 中足部距舟関節炎は高頻度で見られ, 特にでこぼこ道での足痛を訴える. LESでは距舟関節の狭小化にとどまる.

MESやMUDの重症RAの中足部では, 距舟関節の亜脱臼が進むことが多い. その場合には足の縦軸アーチが崩れて扁平足変形が進むとともに, 後足部では距

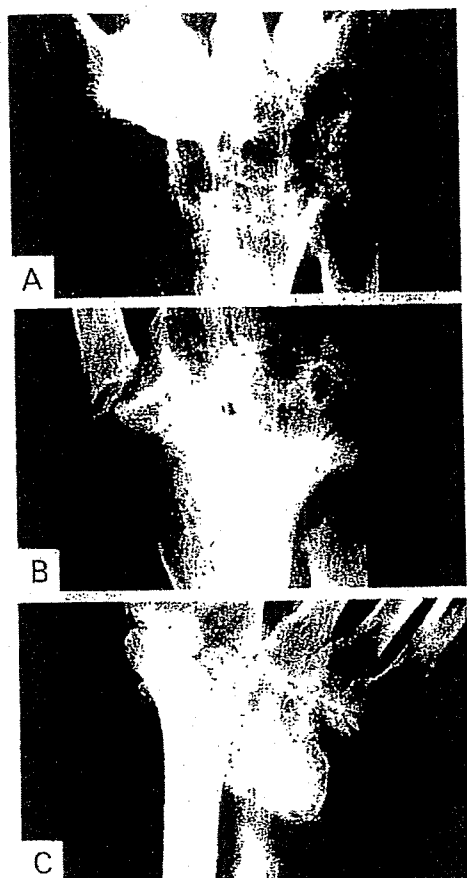


図4 MESおよびMUD群の罹病10年以上での手関節のX線の予後像。

踵関節での外反変形が進行して典型的な外反扁平足になり、強い疼痛を伴う歩行障害に陥る。

#### c. 脊椎の症状

頸椎変化も高頻度に認められる。読書やテレビを見たりの頸椎の前屈位を続けていて後頭部痛や頸肩痛を訴えるときには、頸椎の罹患を考慮して頸椎側面の運動像のX線を撮るべきである。環軸椎(C1/2)亜脱臼は、LESでも高頻度で見られるが、5mmまでの程度でとどまる。

MESやMUD例になると環軸椎亜脱臼も高度になり、10mmを越える例もしばしばであり、固定手術の適応となる。特にMUDでは、進行とともに軸椎が頭蓋内に陥入(vertical invagination)していく。高度な変形が進むと四肢麻痺に陥るので、それ以前の固定手術が必要になる。また頸椎に限らず胸腰椎にも、高度の骨粗鬆症と靭帯の弛みにより、椎体が力学的に耐ええず圧壊が進行し、脊髄圧迫症状を呈することもある。

#### d. 肩関節の症状

肩に起きるRA症状は肩関節周囲炎症状に始まり、関節破壊へと進んでいく。LES症例では関節面の靡爛を伴いながら滑液囊癒着による拘縮の程度で止まる。挙上運動は肩甲骨での可動域が主になる。

MESやMUDの場合には、関節軟骨の変性による関節裂隙狭小化が進む。さらに腱板変性あるいは断裂に起因する上方亜脱臼、関節支持組織全般の弛みによる下方亜脱臼などを伴う。特にMUDでは、亜脱臼位での接触面で骨の圧壊が起き、本来の関節構造を失って不安定で高度な関節破壊に陥っていく。

#### e. 肘関節の症状

肘の罹患の初期には、運動痛と屈曲拘縮がまず起きる。橈尺関節部に炎症が及ぶと、前腕の回内外運動の制限が起きる。LESの例の場合にはこの段階でとどまるのが通常である。

MESやMUDの場合には、肘関節は関節面の圧壊により前後方向への亜脱臼が進み、強い運動時痛とともに筋力や可動域は著減する。不安定肘に伴って尺骨神経への緊張がかかり、種々の程度の尺骨神経麻痺がしばしば見られる。

#### f. 膝関節の症状

LESの場合には、膝の関節炎は起きててもX線的な病変にまで進むことは少ない。しばしば関節周囲の滑液囊炎(ペーカー嚢腫など)を伴い、破裂すると下腿の著明な腫れと痛みが持続する。

膝に非可逆的な破壊が起きるのはMESとMUDである。MUDでは膝は靭帯の著明な弛みにより不安定になり、胫骨が後方、側方に亜脱臼し、高度な骨粗鬆症に陥った骨が接触面で圧壊されながら屈曲内(外)反拘縮に陥っていく(図11)。MESでは顕著な滑膜炎による関節面のerosionと、MUDより軽度であるが靭帯の弛みと骨の圧壊も起きて、屈曲または内外反拘縮が進行して歩行困難に陥る。

#### g. 股関節の症状

LESでは股関節破壊は少ない。しかし、ステロイドを連用した例では、大腿骨頭壊死様の機序が加わって起きたのではないかと疑われる症例にしばしば遭遇する。

股関節破壊は通常はMES、MUDなどの重症RAで見られる。関節痛と可動域制限で歩行障害に陥り気づく。MUDではしだいに大腿骨頭とともに臼蓋側も高度な骨破壊が進行して、いわゆる中心性脱臼に陥っていく。

表 1 各病型の患者の早期診断の指標

指 標	各 病 型 の 特 徴		
	LES	MES	MUD
破壊関節数 (罹病 10 年以上)	10.9(SD=0.5)	32.2(SD=4.8)	53.5(SD=4.8)
血中 Clq 値(μg/ml) (罹病 5 年以内)	<200 μg/ml	250 μg/ml<	250 μg/ml<
CHR の減少( $\times 10^{-2}$ /年) (罹病 3 年以内)	0.6(SD=0.3)	2.3(SD=0.7)	9.3(SD=4.8)
血中 CRP 値(mg/dl) (罹病 5 年以内)	低値の持続	(+)または 4 mg/dl 以上の持続	(+)または 4 mg/dl 以上の持続
腸骨髄中の HLADR(+)CD 8(+)T細胞	有意の増加	有意の増加	増加傾向(有意差なし)
腸骨髄中の CD 15(+)CD 16(-)細胞	正常範囲	有意の増加	有意の増加
罹患関節部髄中の MY 4(+)MXGA(+)	認めず	存在	存在

h. 関節外症状

炎症関節近傍のリンパ腺腫大, 手根管症候群に見られる正中神経麻痺症状のように絞扼性神経疾患, 瀰漫性間質性肺線維症による呼吸容積の減少, 結膜や角膜の障害により Sjögren syndrome や自己限局性の上強膜炎, そしてリウマチ結節などは LES にでも認められる関節外症状である。

MES や MUD ではさらに重篤な症状が加わる。軽度の内膜肥厚から壊死性動脈炎まで種々の血管炎, 無症状に進行していることが多いが, 心膜炎は剖検例の約 40% に認められると言われている。リウマチ結節が肺内にできて肺癌と区別の困難なこともある。眼症状でも MUD では, 強膜炎が進行して穿孔性強膜軟化症に至ることもある。

II. 各病型の早期診断の手がかり<sup>7),9)</sup>

罹病早期に病型診断を可能にする指標を並べる(表 1)。RA の進行を止める治療法がない現在において, 早期の病型診断はそのまま早期の予後診断となる。以下に病型診断の指標を述べる。

A. 血清中の Clq 蛋白量

補体の第一亜成分である Clq 値は LES と重症病型(MES と MUD)とを早期に鑑別する指標となる。測定方法は特異抗血清を用いての single radial immunodiffusion 法によった。ポリクロナル抗体ではうまくいくがモノクロナル抗体ではうまくいかないことがしばしばなので, 注意していただきたい。健常人の平均値である 136.5 μg/ml に比べ RA 患者は 211.9 μg/ml と統

計的にも明らかな高値をとる。Clq 蛋白量は罹病 5 年以内では RA 患者おのおのの個人で安定した一定値を示し, 病型診断の有力な指標になる。図 5 に示すように, LES 症例では全期間を通じて Clq 値が 250 μg/ml を越えることはない。MES および MUD 症例の Clq 値はいずれも罹病 5 年以内では 250 μg/ml 以上を示し, MUD 症例では, とりわけ高値を示した。いずれも罹病 10 年以上になると徐々に正常化傾向を示す。この値の変動を見ていると軽症に経過する LES と, 重症に経過する MES または MUD とは罹病早期より明確に一定の自然経過が決まっていることを感じる。

B. 手根骨破壊の速さ

手関節破壊の程度を第 3 中手骨長に対する手根骨長(carpal height ratio; CHR; Youm, et al.<sup>19)</sup>; 図 6)で評価し, 手関節破壊の速さはその 1 年当りの減少率( $\Delta$ CHR)で評価した<sup>9)</sup>。罹病 3 年以内で手関節破壊が始まっている罹患手関節を対象に比較検討した。骨破壊の速さは罹病早期から各病型で明らかに異なり,  $\Delta$ CHR は各病型により高度の有意差を示した。この評価は約 1 年の経過を見ての判断指標である。

C. CRP 反応

ルーチンで行われている臨床検査値としては CRP 反応は RA の自然経過を最も反映している。罹病 5 年以内の CRP 反応は MES, MUD とともに何度調べても強陽性(2+または 4 mg/dl 以上)を示す。それに対して LES では 88% の例で常時またはときどきにでも陰性を示している。低い値での CRP 値の変動は LES である確率が高く, 予後診断の指標になる。いずれの病型の症例

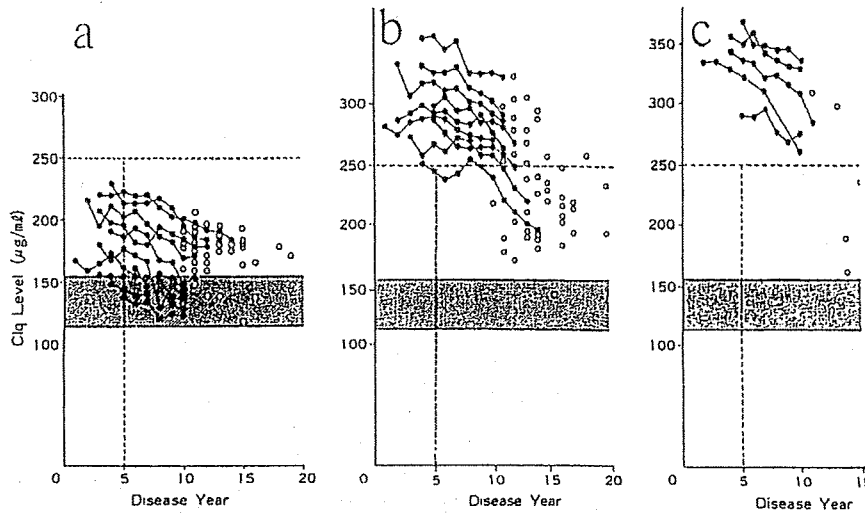


図5 RA患者の各病型別にみた血中C1q値の経年的変動。aはLES, bはMES, cはMUD。横軸は罹病年数, 縦軸は血中C1q値(μg/ml)を示す。斜線部位は正常値の範囲を示す。

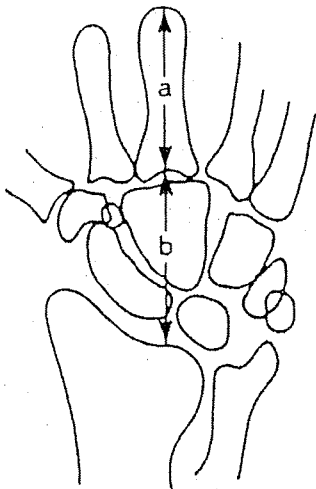


図6 Calpal height ratio (CHR) ; Youmら<sup>19)</sup>。第3中手骨長(a)に対する手根骨長(b)の比を言う(b/a)。

も罹病年数が10年を越すと陰性の率が増し、炎症の鎮静化の傾向を示した。

D. 関節破壊の特徴

高齢発症RAでは、軽症の経過をとる例でも、あらかじめ変形性関節症変化のあった膝や股関節に骨破壊が進行することはよく認められる<sup>11)</sup>。また成人発症RAでは、軽症例でもステロイド使用例などで大腿骨頭無腐性壊死が起きることがある。しかし、成人発症RAで軽症病型(LES)では一般に、膝や股関節にはX線で認めるほどの骨変化を認めることは少ない。成人発症RAで多関節のerosionが進み、膝や股関節にもerosionが

認められ始めるとMESかMUDの可能性が強い。特に膝関節などerosionというよりも、顕著な靭帯の弛緩と骨粗鬆症による関節の不安定性と骨の圧壊が認められるとMUDの可能性が強い。

E. 骨髓単核球分画の病態的相違

動物実験系において多発関節炎発症の病巣が滑膜のみでなく、骨髓にもあるらしいことが示唆された<sup>3)-5),11)</sup>。そこで、RA患者でも骨髓に異常が起きていないかを検討した。特に前記の3病型が本当に“病型”と言えるものなら、病態的相違が明確でなければならない。これを滑膜病態では明らかにできなかったため、病態的検討を骨髓細胞のレベルで検討した。骨髓としては、全身性の骨髓細胞を示す腸骨骨髓細胞と関節部の長骨骨端部骨髓として脛骨骨髓細胞<sup>8),(14),(15)</sup>を対象とした。厚生省の慢性関節リウマチの調査研究事業の病態解明に関する研究班において、RA患者の骨髓が調べられているので報告<sup>12)</sup>をご参照いただきたいが、本稿ではわれわれの研究室での研究結果のなかの本論旨に必要な部分として、腸骨骨髓細胞単核球分画の変化についてのみ述べる。

健全成人において造血系の細胞は胸骨、腸骨、椎骨などの骨髓中に存在することが知られている。造血系組織における細胞の変化を知るためには、検体採取の比較的容易な腸骨から手術時に骨髓血を採取し調べた。RA患者の腸骨骨髓血より単核球分画の細胞数の変化を調べた。平均細胞数(SD)/mm<sup>3</sup>は健全人では1245(823)に対してLES:2640(1649), MES:

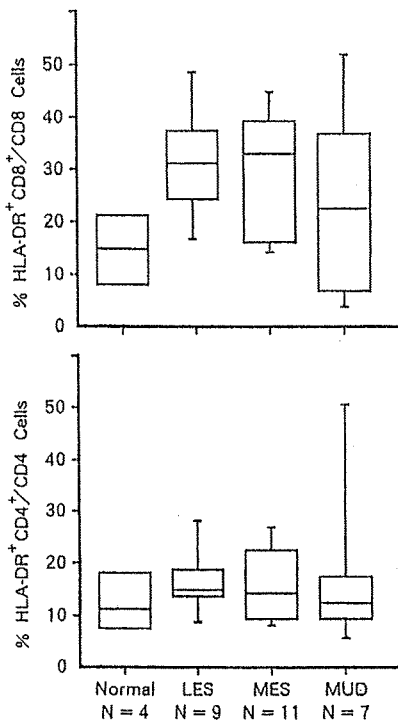


図7 腸骨骨髓単核細胞中の CD 8(+)細胞の総数に対する活性型の HLA-DR(+)の CD 8(+)細胞の比率(上)と CD 4(+)細胞の総数に対する活性型の HLA-DR(+)の CD 4(+)細胞の比率(下)。左から非 RA 対照, LES, MES, MUD.

3843(3340), MUD: 3465(1721)と RA 全般に顕著な増加を認めた。しかし、胫骨骨髓での単核球分画の平均細胞数(SD)/mm<sup>3</sup>は健常人で 952(276)に対して RA 患者では 1625(1322)と有意の増加を示さなかった。末梢血の単核細胞数でも健常人と RA 患者の間に有意差は認めなかったが、このことは単核細胞が盛んに造られて急速に破壊されていることを示唆している。

腸骨での細胞の表面抗原マーカーのモノクロナル抗体を細胞膜と反応させ、フローサイトメトリーにより解析した。腸骨骨髓単核細胞中で有意差が認められたのは、CD 8(+)細胞の総数に対する活性型の HLA-DR(+)の CD 8(+)細胞の比率の上昇(図 7 上)と、骨髓球系細胞の絶対数の上昇(図 8)とであった。HLA-DR(+)CD 8(+)細胞の総 CD 8(+)細胞に対する平均構成比率(SD)は健常人の 14.1(8.3)%に対して、末梢小関節破壊に終わる予後良好軽症 RA(LES)では 30.5(12.4)%, 大関節にも破壊が及ぶ病型(MES)では 39.1(16.4)%と、いずれも有意の高値を示した。しかもこの 2 病型間には差を認めず、滑膜増殖を伴う RA としては基本的病態と思われた。全身性に高度の組織破

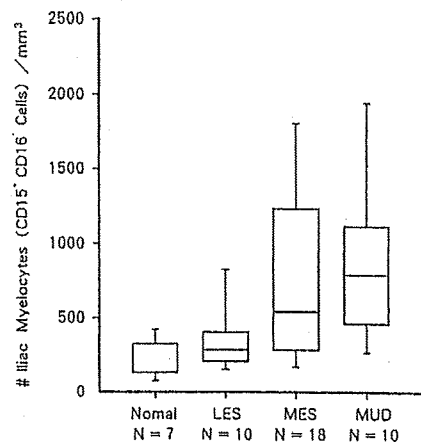


図8 腸骨骨髓中の骨髓球系細胞[CD 15+CD 16-]の絶対数[(SD)/mm<sup>3</sup>]. 左から非 RA 対照, LES, MES, MUD.

壊が進むムチランス病型(MUD)では、なぜか低値の例が含まれ 27.4(16.3)%で健常人との有意差を認めなかった。

骨髓球系細胞[CD 15+CD 16-]の腸骨骨髓中での絶対数(SD)/mm<sup>3</sup>(図 8)は健常例: 208(137)に比べ、LES では 631(773)と有意差(p<0.05)は少ないが、重症 RA の 2 病型群では MES; 1171(1835), MUD; 1230(1179)と有意に増加し(p<0.01), 他の細胞分画と同様に増殖の亢進が認められた。当然のことながら、末梢血では骨髓球を認めず、facs の値は background の値を示した。

もう少し詳細に重症 RA 患者の腸骨の骨髓球分画を調べてみると、図 9-B のように MXGA(+)MY 4(+)と MXGA(+)MY 4(-)の 2 つの細胞集団が見られた。MXGA(+)MY 4(-)は図 9-C に示される正常の骨髓球系細胞の膜抗原の特徴を示している。しかし、MXGA(+)MY 4(+)は通常は骨髓球系細胞に認められない膜抗原であり、またこの細胞群は悪性腫瘍細胞膜の特異抗原と考えられている糖鎖膜抗原(difucosylated type 2 chain)を持つことでも特異的であった。驚いたことに、重症 RA 患者の腸骨において MY 4(-)の骨髓球から MY 4(+)の骨髓球が産生されていることが分かった。MXGA(+)MY 4(+)の細胞を sorting して、やはり骨髓球系細胞であることは確認した。意外にも図 9-A に示されるように、異常な MXGA(+)MY 4(+)の骨髓球が罹患関節部骨髓に集積していたのであった。

HLA-DR(+)CD 8(+)細胞の結果と併せて考えると、

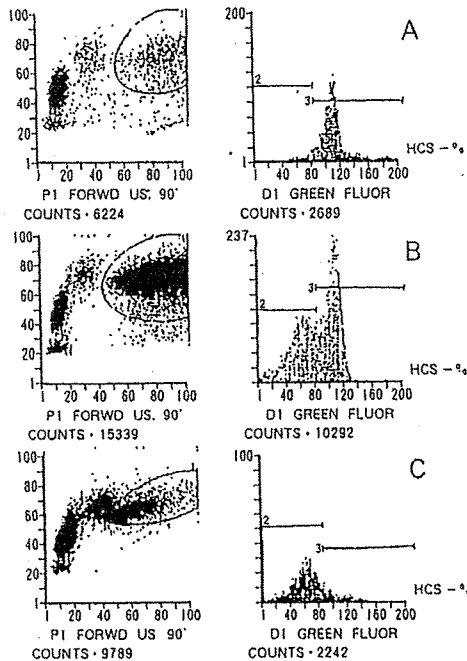


図9 骨髄球系細胞[MXGA(+) $CD16(-)$ ]を対象にMY4抗体を用いてのsingle colorでの解析。A:重症RA患者脛骨の骨髄球分画, B:重症RA患者脛骨の骨髄球分画, C:健康人対照の脛骨の正常の骨髄球。

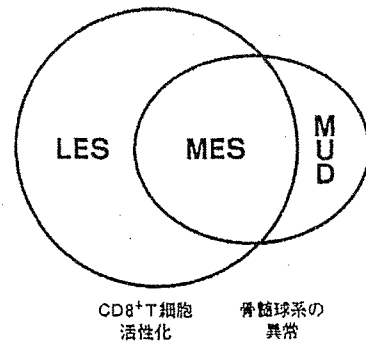


図10 腸骨骨髄単核球分画の変化とRA病型。

腸骨骨髄中の細胞の変化は関節破壊の広がりや自然経過によって異なった特徴を示した(図10)。骨髄細胞病態だけで言うならば、HLA-DR(+) $CD8(+)$ のT cellの増加が見られる状態が多発性の滑膜増殖を伴うRAの一般型(LES)であり、ここに異常な骨髄球系細胞の誘発が加わればMESになるのではないかと。異常な骨髄球系の反応は靭帯や骨の高度の変性変化を導くもので、MUDの病像はその典型ではないか。MESでは異常な骨髄球系の分化が、活性化されたT細胞によってむしろ抑えられて<sup>12)</sup>、MUDほどの極端な組織破壊を示さないのではないかと。また視点を変えれば、RAの病型あるいは予後診断の手がかりは、腸骨の単核細胞分画を調べることによっても可能である(表1)と考えられた。骨髄の細胞の病態の詳細については本稿では割愛させていただきます。

### III. 治療方針

RAに対する基本的な治療<sup>13)</sup>は、精神的なことも含めての日常生活上の配慮と薬物療法であることは言うまでもない。RAであれば抗リウマチ剤(DMARDs)という考えを改めるべきと考えている。たとえば、骨髄病態のみで考察してみよう。図7に示したように

$CD8(+)$ T細胞の活性化がLESとMESに特徴的病態であり、異常な(癌特異抗原をもった)骨髄球系細胞の分化がMESとMUDで特徴的である。単純に考えても、LESにはDMARDを、MESにはDMARDと免疫抑制剤の併用を、MUDには強力な免疫抑制剤をとというのが妥当ではないか。われわれは基本的にはそのような投与方針を続けてよい感触を得ている。

もう1つ大切なことはLESの患者の場合には、自然経過として重度の身体障害に陥りにくいので無理な治療をするべきでないことである。すなわち、副作用いかにDMARDなどの投薬をやめて日常の節制に注意を促すほうがよい治療と言える場合もある。精神的な安寧と十分な睡眠で寛解期を続けることは臨床的によく経験されることである。さらに、長期の寛解期に入った患者にDMARDの投与をどの段階でやめるかも問題である。筆者自身はCRPが正常域になって1年以上の患者にはDMARDを止めて経過を観察している。

基本的なことは以上のようなものであるが、われわれは整形外科医なので、以下の稿は整形外科的な治療法に関して述べる。従来、整形外科医がRA治療に深く関与してきたのは滑膜切除術と人工関節手術を通してであることより、この両手術と日常診療で多い中足部変形について述べる。

#### A. 滑膜切除術

従来、整形外科医がRA治療に深く関与してきたのは滑膜切除術を通してであった。滑膜切除術はRAによる骨破壊を抑えると言われてきた。われわれは、滑膜切除術は骨破壊の進行は抑ええず病型の自然経過のままである<sup>10)</sup>が、関節局所の腫脹疼痛を抑えて臨床的には有用なよい手術と考えている。

#### 1. 一般的な概念

滑膜切除手術は特にLESの患者には優れた臨床効果



表2 手関節の早期滑膜切除術後の臨床症状(右半分)と X 線写真(左半分)の評価

Subset	Followup (yr)	Ope (%)	Radiographic		Satisfactory Ratings				
			Nonope (%)	$\chi^2$	p Value	Ope (%)	Nonope (%)	$\chi^2$	p Value
LES (N=27)	1	81(22)	74(20)	0.57	>0.05	93(25)	44(12)	4.22	<0.001
	5	48(13)	40(11)	0.55	>0.05	81(22)	74(20)	0.65	>0.05
MES (N=15)	1	0(0)	0(0)	0	>0.05	87(13)	40(6)	2.66	<0.01
	5	0(0)	0(0)	0	>0.05	60(9)	53(8)	0.37	>0.05
MUD (N=5)	1	0(0)	0(0)	0	>0.05	0(0)	0(0)	0	>0.05
	5	0(0)	0(0)	0	>0.05	0(0)	0(0)	0	>0.05

臨床症状は腫脹、疼痛の改善例を、X 線写真では進行の認められない例を成績良好(satisfactory)として術後1年と5年で評価した。

を示す。MESの患者の早期には価値ある手術と思うが、MUDの患者では通常は滑膜の増殖は乏しく滑膜切除は無意味である。滑膜切除術の効用に関して次のように考えている。

①特定の関節腫脹と疼痛が強いために鎮痛消炎剤や抗リウマチ剤の増量が6カ月以上続いている例にはぜひ行うべき手術である。

以下に述べるが、RA関節の疼痛や腫脹などの臨床症状に対する滑膜切除術の効果は(特にLESに対しては)優れている。滑膜切除術によって疼痛が減り、鎮痛消炎剤の全身投与量を抑えることができれば、全身的にはすばらしい効果と考えている。

②活動性の病巣を減らして抗リウマチ剤を効きやすくする。

抗リウマチ剤がRAを抑えうるとすれば、罹病早期のまだ病巣があまり広がっていない段階であろう。さらに病巣を少なくしようと考えれば、(複数関節でも)滑膜切除は有力な一手段である。その状態で抗リウマチ剤を用いれば優れた効果が得られると考えている。吉野ら<sup>18)</sup>の主張する多関節の滑膜切除術は早期に行い、適切な薬物治療と組み合わせることによって優れた臨床効果をあげうと思う。

2. 手関節の滑膜切除術の効果<sup>19)</sup>

代表的な滑膜切除術として手関節に対する手術の効果を述べる。

a. 臨床症状に対する効果

表2右半分は手関節の早期滑膜切除術後の臨床症状として腫脹、疼痛ともに改善した例を術後1年と5年で評価したものである。術後1年では少関節破壊型(LES) ( $p < 0.001$ ), 多関節破壊型(MES) ( $p < 0.01$ )とも明らかに有効である。5年では、特にLESでは長期

寛解に向かう例も多いために非手術側との間に有意差は認められなくなる ( $p > 0.05$ )。MUDでは通常は滑膜増殖はごく限られた部分に認められる程度で、滑膜切除術はあまり意味がないと感じながら手術をしたが、やはり短期成績でも有意な臨床成績の改善を認めなかった ( $p > 0.05$ )。

b. 骨破壊の進行に対する効果

滑膜切除術の効果を、まず手術前後の単純 X 線写真を Steinbrocker らの Stage 分類<sup>17)</sup>で評価し、観察開始時に比し進行のないものを評価した(表2左半分)。手術群と非手術群の間に統計的有意差を認めなかった ( $p > 0.05$ )。そこで、もっと詳細な評価方法で骨破壊の進行を評価して、滑膜切除術が手関節破壊の進行の速度を緩めないかを検討した。手根骨の破壊の速さは Youm ら<sup>19)</sup>の提唱する calpal height ratio (CHR) (図6)の一定期間での減少を測定することにより詳細な評価が可能と考えたからである。方法は片側手関節の早期滑膜切除術を行った患者(LES 27例, MES 15例, MUD 5例)を対象に手術手の手根骨の破壊の速さが非手術手よりも抑えられたかを検討した。RAにより中手骨はほとんど破壊されないことより、手根骨の破壊の速さは経時的にCHRを測定し、その1年当りの減少( $\Delta$ CHR<sup>17)</sup>)で評価した。表3に示されるように $\Delta$ CHRでの評価によっても手術手が非手術手より改善されている傾向は認められなかった ( $p > 0.05$ )。ただ各病型間では高度の ( $p < 0.001$ )有意差を示し、滑膜切除手術をしても骨破壊に関しては自然経過のままという面が明確に示された。

B. 人工関節手術の適応

RA患者に対する人工関節手術は各関節に適応となるが、最も必要性の高いものの1つである人工膝関節を

表3 滑膜切除術の手根骨の破壊の速さに対する効果

病型	非手術手	手術手	P値
LES (N=27)	0.006(0.005)	0.005(0.004)	>0.05
MES (N=15)	0.025(0.009)	0.029(0.013)	>0.05
MED (N=5)	0.095(0.046)	0.099(0.044)	>0.05

CHRの1年当りの減少( $\Delta$ CHR<sup>9)</sup>)で評価した。

表4 X線的变化のある膝関節破壊の進行と炎症反応値の関連

	CRP(mg/dl)	RF(IU/ml)
MES(N=35)		
1年以上狭小化のまま (N=25)	2.2(0.6-3.9)	141(24-275)
1年以内に人工関節 (N=10)	7.0(4.3-8.3)	117(66-207)
MUD(N=11)		
1年以内に人工関節 (N=11)	8.8(7.0-12.0)	234(58-380)

例にとって述べる。

大阪大学附属病院で行われた成人(60歳以下)発症RAに対する人工関節手術例の1987年の集計を、あとから病型と術前の経過別に分類して検討した。46膝関節(31症例, 男性6例, 女性25例)のうちLESの症例はなく, MESの症例は35関節(24症例, 男性5例, 女性19例), MUDの症例は11関節(7症例, 男性1例, 女性6例)であった。成人発症RAでLESと考えられるときにはX線で認められるほどの膝関節破壊に陥ることは少ない。その結果とも言えるが, 将来膝の人工関節手術が必要になる可能性はきわめて少ないと言える。

人工膝関節手術を行ったこれら46膝の手術前数年間のX線所見を観察した(表4)。MESの35例のうち関節裂隙の狭小化の状態では1年以上歩行能力が維持できた25例では, CRP値は0.6-3.9 mg/dlで平均2.2 mg/dlを示した。一方, 骨破壊が急速に進み1年以内に歩行不可となり人工関節手術を必要とした10例では, CRP値は4.3-8.3 mg/dlで平均7.0 mg/dlであった。MUDの11例では全例関節破壊が急速に進み, 歩行能力を失い人工関節手術を必要としたが, CRP値は7.0-12.0 mg/dlで平均8.8 mg/dlを示した。

MESの場合には人工関節手術に至るとしても, 薬物療法などで炎症状態を4 mg/dl以下に抑えることがで

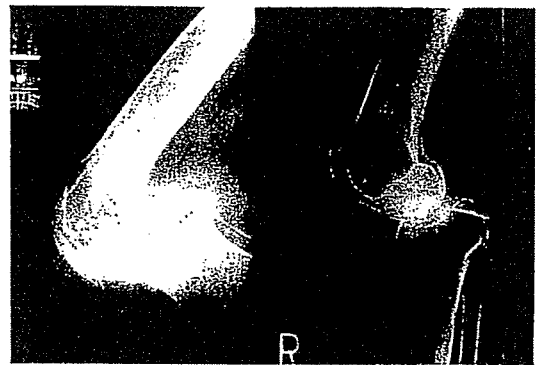


図11 MUD症例の膝関節の側面運動像。左は屈曲位, 右は伸展位。胫骨関節面前縁と大腿骨顆部後縁が接しての屈伸である。

きれば補助装具の使用などにより手術の時期を延ばしうることが示された。MUDの場合には薬剤などで炎症反応を抑えることは事実上きわめて困難と思われた。

骨が非常に脆くなっているMUDの患者では手術時期には特に注意するべきである。図11はMUD症例の膝関節の側面運動像である。靭帯などの膝関節支持機構が弛み, 胫骨関節面が大腿骨顆部に対して亜脱臼を起こした状態で屈伸している。胫骨関節面前縁と大腿骨顆部後縁が接しての屈伸である。負荷が続くと, 骨が脆弱なために接面からの圧壊が進むのが大きな骨破壊機序である。上下肢各関節において基本的にはこのような現象が起きてくるのがMUDの特徴である。そのような機序によりどんどん破壊が続くので, 手術時期を遅らせると関節部の骨構築が崩れて, 望ましい形での人工関節置換が困難となる。MUDの患者の場合には明らかに関節機能が失われれば, できるだけ早急に人工関節手術を行い機能を保持させることが大切である。このことは下肢のみでなく上肢の人工関節手術にも言える。

C. 中足部破壊の問題

中足部の関節破壊のために, 特にでこぼこ道では痛くて歩けない症例は多い。中足部の破壊<sup>2)</sup>は距舟関節の狭小化で留まるか骨性強直してしまう例が多い。しかし症例により, 距骨頭が底側に亜脱臼して縦軸アーチが崩れるとともに踵骨の外反が進み, 典型的な外反偏平足に陥っていく例をしばしば見受ける。

中足部変形の経過も病型によって異なる。足の縦軸アーチの底部長に対するアーチの高さの比でアーチの破壊を評価した(横倉法)。この比の経年的な進行が図12に示されている。図12左に示されるLESではアーチの崩れは見られない。しかし, MESとMUDを示す

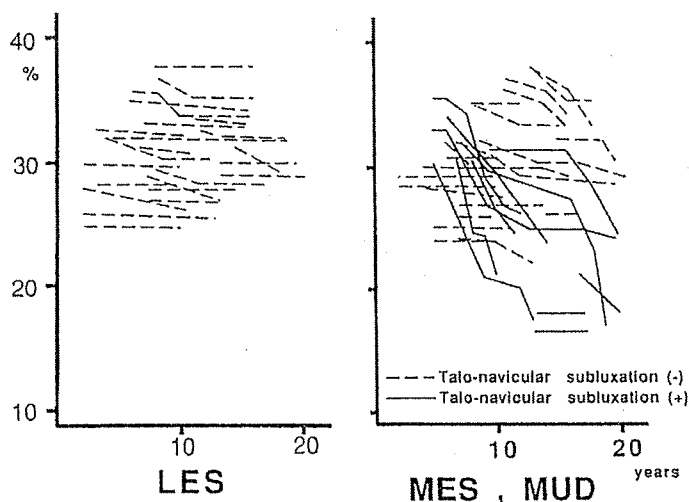


図12 RA 中足部縦軸アーチ破壊の進行評価：足の縦軸アーチの底部長に対するアーチの高さの比(横倉法)を指標にして縦軸にとり、罹病年数を横軸にとったもの。

図12 右ではアーチが崩れる症例が認められ、特に MUD では全例がそうである。われわれは RA 患者の中足部破壊に対して、LES 症例には足底挿板使用で観察している。MES 症例には足底挿板を使用しながら観察して、距骨頭の底側亜脱臼が始まれば距舟関節固定術を施行している。MUD 症例の場合には、中足部破壊が始まれば急速に崩れていくので3関節固定を施行している。

V. ま と め

以上の論旨をまとめると以下のようなになる。すなわち、① RA 患者は自然経過として3病型に分けられ予後診断は可能である。②全身性の(腸骨)骨髓細胞の病態も3病型で異なる。③薬物療法も手術療法も病型別に検討するべきではないか(図13)。

文 献

- 1) Arnett, F.C., et al.: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 31 : 315-324, 1988.
- 2) 東文造他：慢性関節リウマチの後足部変形の自然経過とその手術療法。臨床リウマチ, 4 : 121-127, 1991.
- 3) Fujimoto, M., et al.: Fluctuation of interleukin-1 and -6 activity in bone marrow serum in collagen-induced arthritis in rats. *Biomedical Res.*, 13 : 243-251, 1992.

RAの病型別治療方針

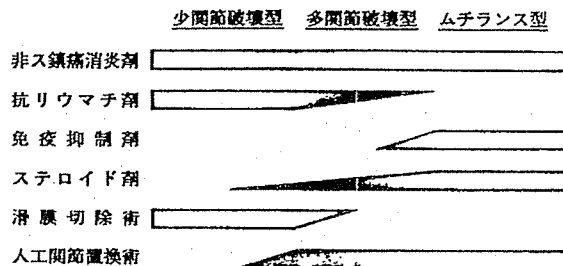


図13 RA 病型別の治療方針。

- 4) Fujimoto, M., et al.: Elevated activity of interleukin-1, -2, and -3 in the bone marrow of collagen-induced rat. *Biomedical Research*, 9 : 401-407, 1988.
- 5) Hayashida, K., et al.: Bone marrow changes in adjuvant-induced and collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum.*, 35 : 241-245, 1992.
- 6) 西岡久寿樹他：早期リウマチの疫学に関する研究班, 平成3年度厚生省リウマチ調査研究事業研究報告書, 厚生省, 1-21, 1993.
- 7) Ochi, T., et al.: Natural course of joint destruction and fluctuation of serum Clq levels in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 31 : 37-43, 1988.
- 8) Ochi, T., et al.: The presence of a myeloid cell population showing strong reactivity with monoclonal antibody directed to difucosyl type 2 chain in epiphyseal bone marrow adjacent to

- joints affected with rheumatoid arthritis and its absence in the corresponding normal and non-RA bone marrow. *J. Rheumatol.*, 15 : 1609-1615, 1988.
- 9) 越智隆弘：重症慢性関節リウマチの病態. *リウマチ*, 30 : 287-300, 1990.
  - 10) Ochi, T., et al.: Effect of early synovectomy on the course of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 18 : 1794-1798, 1991.
  - 11) 越智隆弘他：同種胸腺細胞移植によるマウス多発関節炎における発症と増悪の要因. *臨床免疫*, 23 : 1419-1427, 1991.
  - 12) 越智隆弘他：病態解明に関する研究班, 平成3年度厚生省リウマチ調査研究事業研究報告書, 厚生省, 75-165, 1993.
  - 13) 越智隆弘：慢性関節リウマチの治療法. *臨床科学*, 29 : 105-108, 1993.
  - 14) Owaki, H., et al.: Elevated activity of myeloid growth factor in bone marrow adjacent to joints affected by rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 16 : 572-577, 1989.
  - 15) Owaki, H., et al.: Facs analysis of myeloid differentiation stages in epiphyseal bone marrow, adjacent to joint affected with rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 20 : 91-97, 1991.
  - 16) 島岡康則他：高齢発症慢性関節リウマチについて. *中部整災誌*, 33 : 869-871, 1990.
  - 17) Steinbrocker, O., Traeger, C.H. and Batterman, R.C.: Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *JAMA*, 140 : 659-662, 1949.
  - 18) 吉野慎一, 小和田誠, 小岩政仁：根治的多関節滑膜切除術—新しい関節リウマチの治療戦略として—. *日整会誌*, 67 : S 487-S488, 1993.(抄)
  - 19) Youm, Y., et al.: Kinematics of the wrist. I. An experimental study of radio-ulnar deviation and flexion-extension. *J. Bone Joint Surg.*, 60-A : 423-431, 1978.