

4 診断に難渋する関節炎（滑膜炎）に対する分子生物学的・生化学的アプローチの試み

近藤 直樹・谷藤 理・望月 友晴・遠藤 直人
新潟大学大学院医歯学総合研究科機能再生医学講座
整形外科学分野

The Trial of Biomolecular and Biochemical Approach for the Diagnosis of Undifferentiated Arthritis (synovitis)

Naoki KONDO, Osamu TANIFUJI, Tomharu MOCHIZUKI and Naoto ENDO

*Division of Orthopaedic Surgery, Department of Regenerative and Transplant Medicine,
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences*

要 旨

大関節発症の関節炎症例は診断に難渋する。今回いずれも ACR/EULAR の関節リウマチ分類基準によるスコアが低く、抗 CCP 抗体、リウマトイド因子が陰性の 4 症例（最終診断は関節リウマチ (RA) 2 例、変形性関節症 (OA) 1 例、色素性絨毛結節性滑膜炎 (PVNS) 1 例）を対象として採取した血清、滑液、滑膜組織をもとに診断に迫る試みを行った。血清 MMP-3 濃度は診断に有用であった。滑液 MMP-3 濃度は相対的に RA 症例で高かった。滑膜組織の MMP-3mRNA 発現量は PVNS で高値を示した。血清 IL-6 濃度は RA1 例、OA1 例でいずれも基準値以内であった。

さらなる解析を要するが採取した臨床検体のサイトカイン濃度や発現量を調査することで、より正確な関節炎の診断に迫ることができると考える。

キーワード：診断不能関節炎、滑膜炎、分子生物学的・生化学的アプローチ、マトリックスメタプロテイナーゼ-3

はじめに

単関節炎あるいは大関節炎の症例ではアメリカリウマチ学会・ヨーロッパリウマチ学会 (ACR/EULAR) の関節リウマチの分類基準 (2010 年) に照らし合わせてもスコアが低く、診断に至らないことが多い。今回そのような症例に対して血清 MMP-3 濃度あるいは血清以外に採取可能であ

った臨床検体 (滑液あるいは滑膜組織) を用いて診断に迫る試みを紹介したい。

症例提示

症例 I : 44 歳, 女性. 両膝関節痛, 腫脹. X 線所見では両膝関節に骨びらんを認めず, 両側内側関節裂隙の狭小化を認めていた. 右膝関節単純

Reprint requests to: Naoki KONDO
Division of Orthopaedic Surgery,
Department of Regenerative and Transplant
Medicine, Niigata University Graduate School of
Medical and Dental Sciences,
1-757 Asahimachi-dori, Chuo-ku,
Niigata 951-8510, Japan.

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757
新潟大学大学院医歯学総合研究科機能再生医学講座
整形外科学分野 近藤 直樹

MRI 所見では T1 強調画像で筋肉と iso, T2 強調画像で high の輝度変化を伴う滑膜炎および滑液貯留像を認めた。右股関節臼蓋形成不全に対し寛骨臼回転骨切り術を施行。同時に右膝関節鏡視下滑膜切除術を施行した。

【血液検査所見】白血球 (WBC) 6,040/ μ l, 急性期炎症蛋白 (CRP) 0.07mg/dl, 赤血球沈降速度 (ESR) 3mm/hr, リウマトイド因子 (RF) < 5.0 IU/mL, 抗環状シトルリン化ペプチド (CCP) 抗体 1.6U/mL, serumMMP-3 128.5ng/ml と, serumMMP-3 のみ高値を認めた。

(ACR/EULAR 分類基準のスコア) 2 点。

【採取した検体と検査所見】血清 IL-6 濃度 1.7pg/mL (基準値 4pg/ml 未満) と正常範囲。滑液の尿酸結晶, ピロリン酸カルシウム (CPPD) 結晶なし。滑液 MMP-3 濃度 69,800ng/ml。滑膜組織より RNA を抽出し逆転写反応にて相補的 DNA を作成し, それを鋳型としてリアルタイム (RT) PCR 反応にて解析した。血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) は 1.98, NF-E2-related factor2 (Nrf2) は 4.93 といずれも messengerRNA 発現が上昇していた (それぞれある腫瘍細胞株を 1.00 と規定)。また, 滑膜の組織像では慢性炎症細胞浸潤とリンパ濾胞形成を認めた。

【最終診断】SerumMMP-3 濃度上昇, 手術所見での滑膜増生, 組織学的所見から血清反応陰性型 RA と診断した。

症 例 2 : 83 歳, 男性。右小指腫脹を自覚し, その 10 か月後に右手関節掌側腫脹を認め, 疼痛持続していた。X 線学的には手関節および手指 MCP, PIP 関節に骨びらんを認めず。右手関節単純 MRI では手関節レベルで屈筋腱鞘周囲に滑膜増生と思われる病変を認めた。診断と治療目的に腱鞘滑膜切除術を施行した。

【血液検査所見】WBC 6,920/ μ l, CRP 0.23mg/dl, ESR 3mm/hr, RF < 5.0 IU/mL, 抗 CCP 抗体 < 0.5U/mL, serumMMP-3 130.2ng/ml と, serumMMP-3 のみ高値を認めた。

(ACR/EULAR 分類基準のスコア) 3 点。

【採取した検体と検査所見】滑膜組織の一般細

菌, 結核菌, 抗酸菌培養検査はいずれも陰性。RT-PCR 法による MMP-3mRNA の発現は 125 と上昇していた (関節リウマチ患者滑膜細胞株 MH-7A の MMP-3mRNA を 1 と規定)。滑膜組織所見はリンパ濾胞は見られなかったものの, 滑膜細胞の重層化所見を認めた。

【最終診断】SerumMMP-3 濃度上昇, 滑膜組織の MMP-3mRNA 発現レベルの上昇, 培養検査陰性から高齢発症関節リウマチと診断した。

症 例 3 : 28 歳, 女性。外傷歴なし。1 年半持続する両膝関節痛および腫脹を自覚し, 関節水症に対し関節穿刺を頻回に受けていた。X 線所見では両膝関節大腿骨内顆に骨棘形成を認めた。骨びらんは認めなかった。左膝関節単純 MRI 所見では滑液貯留を思わせる病変が関節内に認められた。

【血液検査所見】CRP 0.1mg/dl, ESR 6mm/hr, RF < 5.0 IU/mL, 抗 CCP 抗体 < 0.5U/mL, serumMMP-3 42.8ng/ml と, いずれも基準値以内であった。

(ACR/EULAR 分類基準のスコア) 2 点。

【採取した検体と検査所見】血清 IL-6 濃度 3.2pg/mL と正常範囲。滑液 MMP-3 濃度 13,600ng/ml。

【最終診断】血清 MMP-3 濃度正常, 滑液 MMP-3 濃度は 13,600ng/mL と症例 1 (69,800ng/ml) に比して低下しており, 28 歳ではあるが両側変形性膝関節症と診断した。

症 例 4 : 78 歳, 女性。1 年半持続する左膝関節腫脹と疼痛を自覚していた。X 線では左膝関節に骨びらん, 骨嚢胞を認めた。左人工膝関節置換術を施行した。

【血液検査所見】CRP 0.05mg/dl, ESR 4mm/hr, RF < 5.0 IU/mL, 抗 CCP 抗体 < 0.5U/mL, serumMMP-3 76.3ng/ml と, いずれも基準値以内であった。

(ACR/EULAR 分類基準のスコア) 1 点。

【採取した検体と検査所見】滑液 MMP-3 濃度は 9,870ng/mL, 尿酸結晶や CPPD 結晶は認めな

表1 症例1-4の概要

症例	年齢,性	診断	ACR/EULAR 分類基準(2010) スコア	MMP-3		
				血清(ng/dl)	滑液 (ng/ml)	滑膜組織
1	44 女	血清陰性RA	2	128.5	69800	N/A
2	83 男	高齢発症RA	3	130.2	N/A	125
3	28 女	変形性関節症	2	42.8	13600	N/A
4	78 女	色素性絨毛結節性滑膜炎	1	76.3	9870	1300

かった。滑膜組織のMMP-3mRNAの発現は1,300と上昇していた(MH-7A細胞のMMP-3mRNAを1と規定)。滑膜組織所見では卵円から紡錘形の細胞の集合像を認めた。

【最終診断】組織所見から色素性絨毛結節性滑膜炎と診断した。

表1に症例ごとの最終診断と関節炎のスコア, MMP-3関連の値を示す。

症例1, 2はRAと診断し, 症例3-4はRA以外の診断であった。いずれもACR/EULAR分類基準(2010)のスコアは1-3点と低かった。(症例1;両膝, 症例2;手関節, 症例3;両膝, 症例4;両膝)

考 察

血清MMP-3濃度はRAでの陽性率は80%, 対してOAでは8%といわれており¹⁾, RAとOAの鑑別診断において有用な指標と考えられた。

また, 滑液の濃度は症例1が69,800ng/ml, 症例2では13,600, 症例3では9,870ng/mlと相対的にRAで高値を示した。反面滑膜組織でのMMP-3は症例2で125, 症例4で1,300でありRAはPVNSよりも低かった。

MMP-3mRNAの発現についてはOAでも報告されており, OAが重症であるほど滑膜における

MMP-3発現が上昇している²⁾。PVNSでも膝関節滑膜10例を対象として全症例にMMP-3が発現しているという報告もあり³⁾, 鑑別診断に注意が必要であると思われた。

血清IL-6濃度は基準値が4pg/mlとされておりRAは高値を示す疾患として挙げられている。本症例では, 症例1が1.7, 症例3が3.2といずれも基準値以内であり前者がRA, 後者がOAであり, 解離を生じていた。同様な症例の血清IL-6濃度をモニタリングするなどさらなる解析が必要である。

そのほか, VEGFがRA検体で高い報告⁴⁾, Nr12がRAで高発現している自験例でのデータをもとに計測した。症例1では各々1.98, 4.93と対照の細胞株に比して高かった。こちらもさらなる解析を要する。

ま と め

- 1 診断に難渋する単関節あるいは少数関節炎において血清MMP3濃度は有用であるといえる。
- 2 滑液MMP3濃度, 定量PCR法による滑膜MMP3発現量についてはさらなる検討を要する。

引用文献

- 1) 山田俊幸：マトリックスメタロプロテイナーゼ-3. *Lab Clin Pract* 21; 85 - 87, 2003.
- 2) Chen JJ, Huang JF, Du WX, et al: Expression and significance of MMP - 3 in synovium of knee joint at different stage in osteoarthritis patients. *Asian Pac J Trop Med* 7; 297 - 300, 2014.
- 3) Darling JM, Glimcher LH, Shortkroff S, et al: Expression of metalloproteinases in pigmented villonodular synovitis. *Hum Pathol* 25; 825 - 830, 1994.
- 4) Fava RA, Olsen NJ, Spencer - Green G, et al: Vascular permeability factor/endothelial growth factor (VPF/VEGF): accumulation and expression in human synovial fluids and rheumatoid synovial tissue. *J Exp Med* 180; 341 - 346, 1994.

5 関節リウマチ手術療法の今

藤澤 純一

新潟大学医歯学総合病院 医師キャリア支援センター

Surgical Treatment of Rheumatoid Arthritis

Junichi FUJISAWA

Carrier Support Center for Resident, Niigata University
Medical and Dental Hospital

要 旨

現在我々は、RA 手術において、その質を上げることに主眼に置いており、今回は TKA における 3次元下肢アライメント評価システムによる術前計画を紹介し、その有用性について検討する。

【対象】当科に3次元下肢アライメント評価システムを導入した2006年6月から、2013年7月までにTKAを施行したRA患者49例61関節。

【方法】TKAのコンポーネントは、全例Bi-surface（京セラメディカル、大阪）を使用した。3次元下肢アライメント評価システムには、KneeCAS（LEXI、東京）を使用した。

【検討項目】術前及び最終調査時のJOA scoreについて、術前計画と実際に使用した大腿骨・脛骨コンポーネントサイズの一致率について、さらに、従来法では術前計画そのものが困難であった、代表例2例について検討した。

【結果】JOA scoreは、術前40.4であったのが、術後89.1と有意に改善していた。術前計画と、実際に使用した大腿骨・脛骨コンポーネントの一致率は大腿骨側で95.1%、脛骨側で93.4%であった。症例からは、RA高度変形例においても、術前により正確なコンポーネントの3元的設置位置の検討、サイズ選択が可能で、また、RA特有の骨びらん・骨欠損の位置・大きさを術前

Reprint requests to: Junichi FUJISAWA
Carrier Support Center for Resident,
Niigata University Medical and Dental Hospital,
1-754 Asahimachi - dori, Chuo - ku,
Niigata 951 - 8520, Japan.

別刷請求先：〒951-8520 新潟市中央区旭町通1-754
新潟大学医歯学総合病院 医師キャリア支援センター
藤澤純一