

(99)

氏名(生年月日)	カネ 金	コ 子	ショウ 勝	イチ 一
本籍				
学位の種類	博士(医学)			
学位授与の番号	乙第 2058 号			
学位授与の日付	平成 13 年 3 月 16 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当(博士の学位論文提出者)			
学位論文題目	Interleukin-6 and interleukin-8 levels in serum and synovial fluid of patients with osteoarthritis (変形性膝関節症患者における血清中と関節液中の Interleukin-6 と Interleukin-8 濃度)			
論文審査委員	(主査) 教授 香川 順 (副査) 教授 伊藤 達雄, 岩本 安彦			

### 論文内容の要旨

#### 〔目的〕

変形性膝関節症(OA)患者,慢性関節リウマチ(RA)患者および健常者の血清,またOAとRA患者の関節液中サイトカイン濃度(IL-6,IL-8)を従来のELISA法と比べ100~1,000倍感度の高いchemiluminescence-ELISA(CL-ELISA)法を用いて測定し臨床所見との比較検討を行った。

#### 〔対象および方法〕

症例は,関節水腫を有したOA患者39人(平均年齢73.8歳),RA患者20人(平均年齢60.7歳),健常者20人(平均年齢66.3歳)であった。関節水腫に対する治療としては,関節液の穿刺排液後,ヒアルロン酸ナトリウム製剤(NaHA)の関節内投与を週1回施行し経過を観察した。

#### 〔結果〕

RA患者では,初診時における関節液と血清中のIL-6濃度に相関関係が認められたが,OA患者では認められなかった。関節液中のIL-6とIL-8濃度の平均値はRA>OAの関係が認められ,血清中のIL-6とIL-8濃度は健常者よりもRAとOA患者の方が高く,RAでは有意差がみられた。OA患者の関節液中のIL-6とIL-8濃度は,HA濃度が増加すると減少する負の相関が得られた。関節水腫の改善度とIL-6とIL-8を比較してみると,関節水腫の改善が良好であった群では初診時の関節液中のIL-6とIL-8濃度が比較的高値である症

例が多く,NaHA投与によりIL-6とIL-8濃度は有意に減少した。また,関節水腫の改善が良好であった群では,初診時の関節液中HA濃度が比較的低値である症例が多く,NaHA投与によりHA濃度は増加傾向を示した。X線のgrade分類とIL-6では,X線分類でgradeが低いものほど初診時の関節液中のIL-6濃度が高値をとり,gradeが高いものでは低値をとる傾向があった。

#### 〔考察と結論〕

関節液と血清中のIL-6濃度は,RA患者では相関がみられたがOA患者ではみられなかったのは,RAは関節液中レベルが高く血液にも反映しやすく全身性の疾患であるため相関が得られたのに対し,OAは関節内病変であり血液-滑膜関門により血中に反映されにくかったためであると考えられる。関節液中のIL-6およびIL-8濃度とHA濃度における負の相関は,HA濃度の増加により軟骨保護作用と滑膜炎抑制作用が働きIL-6とIL-8の生成が抑制されたためと考えられる。関節水腫の改善度とIL-6とIL-8濃度に関しては,関節水腫の改善が良好であった群では初診時炎症反応が強かったために関節液中のIL-6とIL-8濃度が高く,軟骨保護作用と滑膜炎抑制作用を有するNaHA投与により減少したと考えられる。改善が得られなかった群は,慢性炎症反応が起こり炎症反応および活動性が弱かったため有意な改善が得られなかったと推測される。X

線分類で grade が高いものでは初診時の関節液中の IL-6 濃度が低値をとる傾向があり, grade の高い進行期 OA では軟骨欠損が進んでおり, IL-6 の OA 軟骨細胞による産生が減少してしまうことを示唆していると考えられる。

以上より, 変形性膝関節症患者における血清または関節液中の IL-6 と IL-8 濃度の計測は, 病期を把握する上で重要であり予後を判断する上でも有用と思われる。

## 論文審査の要旨

変形性膝関節症患者 (OA), 慢性関節リウマチ患者 (RA) および健常者の血清, また OA と RA の関節液中の IL-6 と IL-8 を chemiluminescence-ELISA 法で測定し臨床所見と比較検討した。症例は, 関節水腫のある OA39 人, RA20 人, 健常者 20 人で, 関節水腫の治療は, 関節液の穿刺排液後, ヒアルロン酸ナトリウム製剤 (NaHA) の関節内投与を週 1 回施行した。関節液と血清中の IL-6 は, RA では相関がみられたが OA ではみられなかった。OA の関節水腫の改善が良好であった群では, 初診時の関節液中の IL-6 と IL-8 が比較的高値である症例が多く, NaHA 投与により, IL-6 と IL-8 は有意に減少した。X 線の grade 分類と IL-6 では, grade が低いものほど初診時の関節液中の IL-6 が高値をとり, grade が高いものでは低値をとる傾向があった。

以上より, OA の血清または関節液中の IL-6 と IL-8 の測定は, 病態を把握する上で重要であり予後を判断する上でも有用と考えられた。

### 主論文公表誌

Interleukin-6 and interleukin-8 levels in serum and synovial fluid of patients with osteoarthritis (変形性膝関節症患者における血清中と関節液中の Interleukin-6 と Interleukin-8 濃度)

Cytokines, Cellular & Molecular Therapy Vol 6 No 2 71-79 頁 (2000 年 6 月発行) Shohichi Kaneko, Toshihiko Satoh, Junji Chiba, Chaoying Ju, Kazuhiko Inoue, Jun Kagawa

### 副論文公表誌

- 1) 整形外科領域におけるサイトカイン研究. リウマチ科 18(4): 379-388(1997)金子勝一, 佐藤敏彦, 島田勝則, 千葉純司, 吉田雅之, 石上宮子, 菅原幸子, 香川 順
- 2) MRI 画像解析により定量的診断を試みた股関節水腫の小経験. Hip Joint 22: 104-106 (1996) 山田朱織, 吉田雅之, 圓尾圭美, 金子勝一, 石上宮子,

菅原幸子

- 3) 血清中サイトカイン測定の公衆衛生学的意義について. 日衛生誌 54(4): 615-621(2000)鞠 超英, 佐藤敏彦, 香川 順, 金子勝一
- 4) 大腿骨頸部内側骨折手術後に出現した大腿骨頭 MRI 異常所見の経過をおえた 2 例. 東女医大誌 66(5): 116-120 (1996) 吉田雅之, 菅原幸子, 石上宮子, 千葉純司, 山田朱織, 田中秀司, 金子勝一
- 5) 骨粗鬆症に伴う疼痛に対する TZ-CT の臨床効果. 診療と新薬 36(7): 33-49 (1999) 菅原幸子, 石上宮子, 吉田雅之, 千葉純司, 山田朱織, 鈴木恭子, 金子勝一, 他 5 名
- 6) 中枢性筋弛緩剤 NK 433 (塩酸 Lanperisone) の頸肩腕症候群に対する臨床評価および末梢血流に対する作用. 薬理と治療 23(10): 301-309(1995) 菅原幸子, 石上宮子, 佐藤 裕, 田中秀司, 大山昌也, 山田朱織, 高山恭子, 金子勝一, 他 2 名