

(21)

氏名(生年月日)	堀 内 富 雄
本 籍	
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与の番号	乙第 1980 号
学位授与の日付	平成 12 年 4 月 21 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	慢性関節リウマチにおける血清 MMP-3 濃度測定とその臨床的意義に関する検討
論文審査委員	(主査) 教授 伊藤 達雄 (副査) 教授 高桑 雄一, 小林 槇雄

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

本研究では RA および OA 患者の血清 Metalloproteinase-3 (MMP-3) を測定して早期, 進行期 RA と OA 間で比較し, また他の分子指標を含めた RA 疾患活動性のパラメーターと相関関係を検討することにより慢性関節リウマチにおける MMP-3 の臨床的意義を検討する。

〔対象および方法〕

対象は RA 46 例 (早期 19 例), 内訳は女性 38 例 (早期 18 例), 男性 8 例 (早期 1 例), 平均年齢は 53.5 歳 (早期: 56.7 歳), 平均罹病期間は 34.1 カ月 (早期: 6.0 カ月), OA 群は女性 11 例, 男性 1 例で, 平均年齢は 75.2 歳で, RA は初回, 3, 6, 12 カ月の計 4 時点, OA は 1 時点で各項目を測定した。MMP-3, TIMP-1 は EIA 法, HA は BPA 法, ICTP は RIA 法, ICAM-1, VCAM-1 は EIA 法により測定した。

〔結果〕

MMP-3 は RA で OA に比べて有意に高値を示した。早期 RA では, MMP-3 は TIMP-1, HA, ESR, CRP, など多くの項目と有意な相関を認めた。進行期 RA では, MMP-3 は相関する項目数が減少し, OA では, CRP のみと相関を認めた。早期と進行期 RA の比較では, 初回時点では早期 RA で TIMP-1, 朝のこわばり時間 (MS) が有意に高いのみであったが, 全ての時点の合計では, 早期 RA で Hb, MS などが, 進行期 RA で MMP-3, TIMP-1, HA, ICTP, ICAM-1, ESR, CRP, 関節点数など多くの項目が有意に高値を示した。MMP-3 の濃度別による分析では HA,

ICTP, CRP, TIMP-1 が MMP-3 と同様の傾向を認めた。MMP-3 の経時変化的では, 早期 RA でおおむね CRP の推移に類似したが, 進行期 RA では CRP と相関せずに極端な変動を示す症例が認められた。

〔考察〕

血清 MMP-3 は早期 RA で OA に比べ有意に高く, 初回時点で進行期 RA とは差がなかったことから RA 初期より上昇するものと考えられ, 早期診断マーカーとして有用であると思われる。特に早期 RA においては炎症を反映する多くの臨床パラメーターと有意な相関を認め, 経時変化でも殆どの症例が CRP に類似して推移した。また 4 時点を合わせた比較では, MMP-3 は進行期に比べ早期 RA で低く, これは MMP-3 が初期治療に反応して低下した結果と推測された。よって MMP-3 は早期 RA においては関節炎症マーカーとしての要素が強うかがわれた。進行期 RA では, MMP-3 は相関する項目数が早期に比べ減少し, 経時変化でも CRP に相関せずに変動する症例が観察された。また ICTP, HA などの関節破壊マーカーとも同様の濃度上昇傾向を示し, いずれも早期 RA に比し進行期 RA で有意に高値を示したことから, 進行期 RA では軟骨破壊マーカーとしての要素が強うかがわれた。

〔結論〕

血清 MMP-3 は関節炎症マーカーと軟骨破壊マーカーの二面性を共有し, 特に早期 RA においては, 早期診断, 鑑別診断マーカーおよび関節炎症マーカーとして, また進行期 RA においては, 活動性の評価, 関節破壊のマーカーとして有用である。

論文審査の要旨

本論文は軟骨基質の破壊酵素で、軟骨のプロテオグリカン、コラーゲンに特異性を有する MMP-3 が RA (慢性関節リウマチ) 活動性に関与するか否かを検討した。これまで MMP-3 と RA 活動状況の詳細な報告はない。今回 46 例の RA, 12 例の OA (変形性関節症) において各種の臨床的炎症活動パラメーターを検討した結果, MMP-3 は RA の早期診断マーカーとして, かつ進行期 RA にあっては軟骨破壊マーカーとしての二面性を有することが示唆された。早期 RA の診断と, その後の治療評価の両面で MMP-3 は有用である。

主論文公表誌

慢性関節リウマチにおける血清 MMP-3 濃度測定と
その臨床的意義に関する検討

東京女子医科大学雑誌 第 69 卷 第 9・10 号
604-615 頁 (平成 11 年 10 月 25 日発行) 堀内富
雄

副論文公表誌

- 1) 最近経験した下腿の compartment syndrome に
ついて. 関東整災外会誌 18(5):717-722 (1987)
堀内富雄, 糸満盛憲, 笹本憲男, 南澤育男, 大森

孝収, 今井智彦, 山本 真

- 2) Spontaneous fractures of the hip in the elderly (高
齢者の外傷のない大腿骨頸部骨折について). Or-
thopedics 11(9):1277-1280 (1988) Horiuchi T, Iga-
rashi M, Karube S, Oda H, Tokuyama H, Huang
T, Inoue S
- 3) 慢性関節リウマチ患者血清中の MMP-3 につい
て. リウマチ科 18(3):305-310 (1997) 斉藤聖二,
桃園茂樹, 堀内富雄, 榎本宏之, 小幡賢一