

特別企画

提供 第一化学薬品株式会社

関節破壊の予後予測因子 MMP-3

山中 最初にRAとその治療の目的について、解説をお願いします。

西本 RAは、原因不明の炎症性疾患で、その主な病変部位は関節です。疾患の長期化に伴い、関節が破壊されると、患者さんのQOL低下が大きな問題となります。

治療の最も重要なポイントは関節破壊の予防で、近年、生物学的製剤の登場により、関節破壊の進行をある程度抑制できる可能性が出てきました。

山中 RA患者さんにおける疾患の進行速度は様々です。RA患者さんの予後予測因子について、お聞かせ願えますか。

佐川 CRP、血沈、リウマトイド因子などの炎症マーカーが高値を示す例は、予後不良といわれています。また、関節破壊の予後予測因子であるMMP-3の血中濃度測定も有用で、血清MMP-3の高値例にRA進行例が多いことを確認しています。

山中 杉山先生、MMP-3について説明をお願いします。

杉山 MMP-3は、主に滑膜表層細胞で産生される酵素で、軟骨のプロテオグリカンを分解します。血清MMP-3の高値は、増殖性滑膜炎の程度を意味しています。また、MMP-3は炎症性サイトカインの刺激を受けて産生されますので、間接的に炎症性サイトカインの作用を反映しています。

山中 MMP-3とサイトカインとの関連については、どの程度明らかになっているのでしょうか。

西本 In vitroでは、インターロイキン(IL-1)が最も強力にMMP-3の産生を誘導することが報告されています。しかし、IL-1受容体拮抗薬にはそれほど強い関節炎治療効果は認められていません。

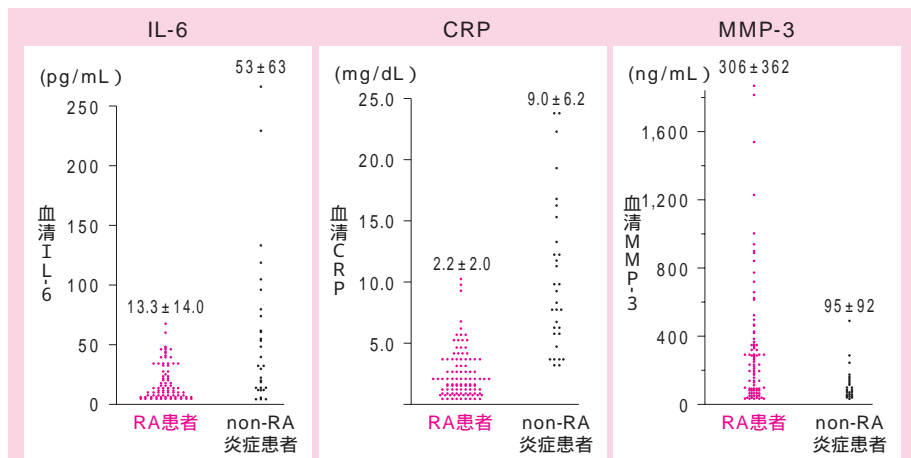
また最近、MMP-3とMMP-3の阻害物質であるTIMP-1の比率が重要ではないか、との海外の報告があります。今後、このような研究の進歩に期待が寄せられています。

血清MMP-3はRA関節局所の病態を反映する

山中 関節破壊の予防には、早期発見と早期治療が重要とされています。早期RA患者さんを対象としたわれわれの成績では、血清MMP-3高値例でX線上の骨破壊所見の進行が早く、逆に低値例では進行が遅かったことが確認されています。

佐川 早期のRA患者さん約30例を進行群と非進行群に分けて血清MMP-3を検討したわれわれの成績では、進行群において、途中で血清MMP-3値が急上昇する例が多くみられました。初診後1年以内に血清MMP-3値が上昇した患者さんがいました

図1 RA患者と非RAの炎症性疾患患者における血清炎症マーカーの比較



(Sugiyama E, et al: Arthritis Rheum 43: S184, 2000 杉山英二: リウマチ科 20: 575-580, 1998)

座談会



山中寿氏 (司会) 東京女子医科大学附属 膠原病リウマチ痛風センター教授



佐川昭氏 札幌山の上病院院長・リウマチ膠原病センター長

関節リウマチ患者の予後予測と血清MMP-3の測定意義



杉山英二氏 富山医科薬科大学 第一内科助教授



西本憲弘氏 大阪大学大学院 生命機能研究科免疫制御学講座教授

関節リウマチ(RA)の臨床においては、早期診断・早期治療により関節破壊を予防し、患者の長期予後を改善することが重要とされている。滑膜細胞から産生されるマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)-3は、RAの関節局所の病変を反映するマーカーとして、診断、治療、予後評価における有用性が高く評価されている。先頃、東京で開催された本座談会では、東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター教授の山中寿氏をはじめ、長きにわたってRAの診断・治療に携わり、この領域に造詣の深い4氏にお集まりいただき、RA患者の予後予測、治療効果判定、診断などにおける血清MMP-3の測定意義について、お話しいただいた。

ので、この期間は注意観察すべきだと考えます。

西本 RA患者の90%は発症後2年以内に関節破壊がレントゲンで確認されます。発症直後の早期に適切な治療を導入すれば、治療によく反応し長期的な利益も大きく、場合によっては「治療」のチャンスも期待できます。そのようなタイミングを表わす「window of opportunity」という言葉がありますね。血清MMP-3は、RA初期治療の時期を決定するのに有用でしょう。

杉山 大関節罹患者型の滑膜炎であれば、ほぼ例外なく血清MMP-3値は上昇します。CRPは関節炎以外の様々な炎症で上下しますが、血清MMP-3は関節局所の病変を主に反映しており、日常診療では有用と思います。

RAにおける血清CRP・IL-6・MMP-3を検討しますと、血清IL-6・MMP-3は血清CRPと正の相関がみられます。しかし、症例ごとに検討すると、血清CRPと血清MMP-3の間に乖離を示す患者さんもおられます。そこで、関節炎を伴わない、肺炎など炎症性疾患の患者さんにおける炎症マーカーをみるところ、血清CRP・IL-6は高値を示しましたが、血清MMP-3値はほとんど上昇し

ていませんでした(図1)。これらの結果から、血清CRP・IL-6は全身性の炎症を反映しているのに対し、血清MMP-3は主にリウマチ関節局所の病態を反映すると考えられます。

特徴ある反応を示す血清MMP-3 臨床現場においても有用

山中 血清MMP-3値はNSAIDs(非ステロイド抗炎症薬)やDMARDs(抗リウマチ薬)ではあまり低下しないとされています。ステロイドはCRPを低下させますが、血清MMP-3値を低下させず、逆に上昇させた例も報告されています。

西本 血清MMP-3値は、DMARDsでは必ずしも低下しません。生物学的製剤のエタネルセプト、インフリキシマブでは血清MMP-3値が低下するという報告があり、興味深いですね。

佐川 血清MMP-3は患者さんに病状を説明するのに非常に有用であると思います。以前、メトトレキサートを4mg/日から6mg/日に増量した際、CRPは不変であったのに、血清MMP-3値は低下しましたので、増量効果を患

者さんに説明しやすかったです。

杉山 CRPが低値でも血清MMP-3が高値では、十分なコントロールがされていないと判断すべきでしょう。

山中 そうしたケースでは治療法の変更が求められますね。

西本 治療法の変更をしたときに血清MMP-3を測定するのも、治療効果の評価と予後を予測する意味で有用です。

血清MMP-3は抗CCP抗体と違いRAの活動性を反映するマーカー

山中 RAの診断における血清MMP-3の意義について先生方のご意見をお聞かせ下さい。

佐川 当院で関節症状を有する1,112例において血清MMP-3を測定し、高値群と低値群に分けました。まず、血清MMP-3高値群496例中459例がRAと診断されました。さらに、残りの37例からRAも疑われる例が9例認められたことから、血清MMP-3が高値だとRAの可能性が非常に高いことが示唆されました(図2)。

杉山 各種膠原病、腎疾患、リウマチ性多発筋痛症などでも血清MMP-3が高値になることがあります。ただ、RAと変形性関節症(OA)との鑑別には、血清MMP-3は有用と考えています。

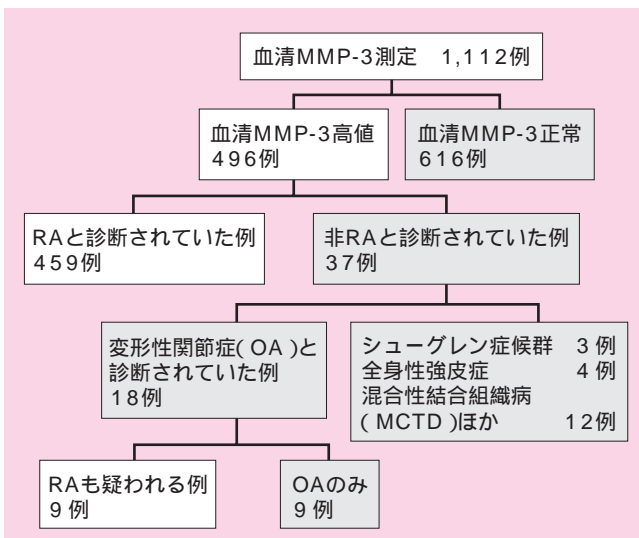
西本 RAの確定診断には、RAに対し感度と特異度が高い抗CCP抗体を測定し、そのうえで、血清MMP-3と併せて評価することが臨床上有用と思われる。

杉山 抗CCP抗体はRAに特異的であり、疾患マーカーとして早期診断に有用ですね。一方、血清MMP-3は病態を反映するマーカーで、活動性のある、なしを判定するのに優れたマーカーだと思います。

西本 また、最近では血清MMP-3がCRPなどと同様に、検査室にある自動分析装置で測定できるようになり、判定結果が早く出るようになりました。従来より利用しやすくなったと思います。

山中 血清MMP-3は、RAの活動性を知るうえで有用なマーカーといえますね。血清MMP-3の測定により、症例の予後予測や治療時期、治療効果の判定に結びつけることができると思います。本日は、貴重なお話をありがとうございました。

図2 血清MMP-3による患者分類



(佐川昭: 札幌山の上病院リウマチ膠原病センター)

本ページは第一化学薬品株式会社の提供です

血清又は血漿中マトリックスメタロプロテイナーゼ-3測定用 体外診断用医薬品 パナクリア®MMP-3「ラテックス」

販売元 第一化学薬品株式会社

製造販売元 第一ファインケミカル株式会社