

血中ヒアルロン酸濃度と慢性関節リウマチの病態

著者	山田 登
号	2858
発行年	1996
URL	http://hdl.handle.net/10097/21343

氏 名 (本籍)	やま だ のぼる 山 田 登
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	医 第 2858 号
学位授与年月日	平成 8 年 3 月 8 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 2 項該当
最終学歴	平成元年 3 月 11 日 岩手医科大学医学部卒業
学位論文題目	血中ヒアルロン酸濃度と慢性関節リウマチの病態

(主 査)

論文審査委員	教授 国 分 正 一	教授 佐々木 毅
	教授 岩 谷 力	

論 文 内 容 要 旨

【目 的】

関節組織を形成する軟骨や関節液，さらに滑膜組織には多量のヒアルロン酸（hyaluronic acid：HA）が含まれており，関節の炎症や破壊を伴う慢性関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）の患者では血中の HA 濃度の上昇が報告されている。この上昇の原因としては炎症性滑膜組織での HA 産生の亢進，軟骨中の HA の産生や分解の亢進，関節液中での HA の分解，さらに関節組織から血中への HA の移入など多くの説が挙げられている。臨床的にも，RA の病態と血中 HA 濃度との関係が様々な角度から検討されているが，RA の全身の炎症状態を示唆するとされている血沈値，CRP 値と血中の HA 濃度との間には一定した見解が得られていない。

本研究では，血中 HA 濃度の上昇の意義を明確にすべく，血中 HA 濃度と RA 症例の臨床検査値および進行期 RA 症例の関節破壊の変化との関係を検討した。

【対 象 と 方 法】

1. 対象：RA 患者 263 例を対象とし，健常者 19 例を対照とした。血液を採取後，ただちに遠心し，血清のみを分注して測定時まで -80°C に冷凍保存した。

2. 検討方法：①血中 HA 濃度を測定し，RA 患者と健常者の比較を行うとともに血沈値，CRP 値との関係を検討した。

②Steinbrocker の stage 分類にしたがって，分類可能な 174 例を四肢関節中最も破壊が進行した関節の X 線像を基準として I から IV までの 4 群に分類した。それぞれの群の血中 HA 濃度を比較した。

③1 年以内に大関節の破壊が進行した症例と非進行例での血中 HA 濃度を比較した。その際，関節の破壊の程度を示す指標として Larsen 分類を用い，股関節，膝関節のそれぞれの X 線像を 0 から V までの 6 段階に分類した。

④4 年間経時的に採取した高度関節破壊症例 7 例の血中 HA 濃度と，Larsen の grade 分類で評価した手関節，肘関節，肩関節，股関節，膝関節，足関節の変化を比較した。加えて血沈値，CRP 値とも比較した。

3. 血中 HA 濃度の測定：血中 HA 濃度をヒアルロン酸結合性蛋白質を用いた sandwich binding protein assay 法で測定した。

【結 果】

1. RA患者と健常者の血中HA濃度：血中HA濃度はRAで $5\sim 6780$ (350.7 ± 689.5) ng/ml, 健常者で $10\sim 85.5$ (33.7 ± 24.2) ng/mlであり, RAが健常者に比較して著しく高い値を示した ($p<0.01$)。血中HA濃度と血沈値との間には相関がみられなかった。CRP値とは, 有意の差はないもののCRPの値が高くなるにつれて, 血中HA濃度が高値になる傾向が認められた。

2. RAのstage分類と血中HA濃度：Stage I ; 162.2 ± 190.9 ng/ml, stage II ; 279.2 ± 244.9 ng/ml, stage III ; 451.6 ± 1077.0 ng/ml, stage IV ; 308.9 ± 374.1 ng/mlという結果であった。Stage I, IIと比べstage III, IVの症例が統計学的に血中HA濃度が高い値を示した ($p<0.01$)。しかし, stageが高いにもかかわらずHA濃度の低い症例があり, 症例間にばらつきが認められた。

3. 関節破壊進行群と非進行群の血中HA濃度の比較：Stageの高いstage IIIとIVの群を破壊進行群と非進行群に分けて検討した。血中HA濃度は関節破壊進行群で $60.7\sim 6000$ (1143.6 ± 1746.0) ng/ml (median 480.1 ng/ml), 非進行群で $56.6\sim 910.0$ (245.3 ± 255.8) ng/ml (median 140.0 ng/ml)であり, 進行群が高値を示した ($p<0.01$)。血沈値, CRP値では両群に有意の差は認められなかった。

4. RAにおける血中HA濃度の経年的変化：4年間血清を保存してあった7例のうち6例は関節破壊の進行がなく, また血中HA濃度は低値のままでほとんど変化がなかった。しかし, 残りの1例は両膝関節がLarsen gradeでIIIからIVへ進行し, HA値が 311.5 ng/mlから 4535 ng/mlへと急激な上昇を示した。この時, 血沈値, CRP値とLansbury指数に変化がなかった。

【結 語】

血中HA濃度は, 従来のX線所見による関節の破壊や血沈値とCRP値で示される炎症性因子とは異なる新しいマーカーである。RAの大関節破壊の検討から血中HA濃度は関節の破壊の程度を示すのではなく, 破壊が進行中であることを表すと考えられる。加えて, 治療効果の判定にも有効である可能性が高い。

審査結果の要旨

ヒアルロン酸は GAGS の一つで、プロテオグリカン複合体の重要構成要素であり、関節組織を形成する軟骨や関節液、さらに滑膜組織に多量に含まれている。その合成、分泌、基質の分解、肝臓での代謝の異常で血中濃度は上昇する。慢性関節リウマチでは、病勢を表現する血液検査値として、血沈、CRP が古くから用いられているが、最近、ヒアルロン酸血中濃度の高値が指摘されている。他方、ヒアルロン酸と特異的に結合するヒアルロン酸結合蛋白が抽出され、それを用いた sandwich binding assay 法により血中ヒアルロン酸濃度が比較的容易に測定できるようになっている。しかし、その血中ヒアルロン酸値と慢性関節リウマチの病態との関係は未だ明らかとなっていない。本研究は、高度な関節破壊を呈した症例を対象として、血中ヒアルロン酸値と他の臨床検査値および関節破壊の程度との関係を検討し、慢性関節リウマチの病勢把握における血中ヒアルロン酸値の重要性を知ることを目的としたものである。

その結果、血中ヒアルロン酸値は健常者に比べ慢性関節リウマチで明らかに高値であること、Steibrocker の stage が進行した例で高値であるがばらつきがあること、そこで詳細に検討すると 1 年以内での関節破壊進行例で有意に高値であること、関節破壊が高度であっても進行が止まっている例では低値であり、進行中の例では高値になること、が明らかになった。

以上の研究と結果は、慢性関節リウマチ患者における血中ヒアルロン酸値は関節破壊が進行中であることを示すマーカーとして臨床上有用であることを明らかにしたものであり、学位に十分値する。