原 著

リウマチ性多発筋痛症における初診時および治療経過と
マトリックスメタロプロテナーゼ 3 との関連の解析三宅 剛平^{*1}, 勝山 隆行^{*2}Analysis of the relationship between polymyalgia rheumatica and matrix metalloproteinase-3 levels
during the first medical examination and during treatmentKouhei MIYAKE^{*1} and Takayuki KATSUYAMA^{*2}^{*1}Department of Internal Medicine, Chugoku central hospital, Mutual Aid Association of Public School Teachers^{*2}Departments of Medicine and Clinical Science, Okayama University Graduate School of Medicine

(Accepted September 4, 2013)

summary

In the present study, we assessed the relationship between polymyalgia rheumatica (PMR) and matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) levels during the first medical examination and during treatment. We examined 22 patients with PMR in our hospital from 2010 to 2012, in whom the diagnosis was confirmed by the 2012 Provisional Classification Criteria for PMR. The MMP-3 levels were obtained from 19 patients, and the average MMP-3 level was 200.8 ng/mL; this level increased in 15 patients. During the 1 month after treatment initiation, the average dose of prednisolones (PSL) was increased from 2.75 mg/day to 11.3 mg/day, whereas the C-reactive protein level decreased from 6.92 mg/dL to 0.33 mg/dL; however, the average MMP-3 levels increased to 225.1 ng/mL during this period. When comparing the 7 patients in whom PSL withdrawal was achieved within 1 year and the patients in whom PSL withdrawal was difficult, we noted that the MMP-3 levels were higher in the patients in whom PSL withdrawal was difficult, and the MMP-3 level at 3 months after the first medical examination was significantly higher compared to the MMP-3 level during the first medical examination ($p = 0.011$). Although the MMP-3 level is influenced by PSL use, the MMP-3 levels may be considered to reflect the disease activity of PMR. Thus, MMP-3 levels may be a useful predictive factor for the success of PSL withdrawal in patients with PMR.

Key words——polymyalgia rheumatica; steroid; matrix metalloproteinase-3

抄 録

リウマチ性多発筋痛症 (PMR) において、初診時および治療経過におけるマトリックスメタロプロテナーゼ 3 (MMP-3) 値との関連について検討した。2010-2012 年に当院初診となり、ACR/EURLA 2012 の PMR 暫定分類基準を満たすことが確認された 22 例を対象とした。初診時の MMP-3 については、値が得られた症例 19 例の平均値は 200.8 ng/ml であり、19 例中 15 例で基準値より高値であった。治療開始 1 ヶ月でのデータの変化については、プレドニゾロン (PSL) 量が平均 2.75 mg/day より 11.3 mg/day に増加し、CRP については 6.92 mg/dl より 0.33 mg/dl へ著明に低下していた。しかし MMP-3 については 225.1 ng/ml に上昇していた。1 年以内 PSL 離脱群 7 例と PSL 離脱困難群 15 例の比較では、MMP-3 については PSL 離脱困難群で高値の傾向がみられ、初診より 3 ヶ月後に MMP-3 値において有意に高値となった ($p = 0.011$)。MMP-3 は PSL 内服の影響を受けるものの、PMR の疾患活動性を反映していると考えられ、PMR における PSL 離脱の成功の予測因子として有用である可能性がある。

緒 言

リウマチ性多発筋痛症 (polymyalgia rheumatica; PMR) は、高齢者に急性発症する原因不明のリウマチ性疾患で、体幹、四肢近位部のこわばりと自発痛

を特徴とする原因不明の炎症性疾患である。1957 年に Barber によってはじめて「PMR」と名付けられた。診断に際しては高齢発症関節リウマチ (elderly-onset rheumatoid arthritis; EORA) や RS3PE 症候群 (Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema) をはじめとするほかのリウマチ性疾患やリウマチ性腫瘍随伴症候群との鑑別を要し、疾患特異的な画像診断所見やマーカーがなく、しばし

^{*1} 公立学校共済組合中国中央病院内科^{*2} 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
腎免疫内分泌代謝内科学

ば診断に難渋することもある。特に EORA との鑑別は困難であり、PMR と診断された症例が後に EORA と診断変更されたという報告が見られ、PMR、EORA とともに典型例でなければ定期的に診断の見直しをする必要がある¹⁾。また数ヶ月から数年で Self-limiting するケースも多く、治療経過、再発の有無等について更なる検討が必要な疾患である。

PMR では MRI にて三角筋下滑膜胞炎、肩甲上腕関節滑膜炎、上腕二頭筋腱鞘炎などの滑膜組織炎症を示唆する所見を指摘されており²⁾、また PET-CT においても滑膜炎を示唆する大関節への集積がみられている³⁾。したがって近位大関節の滑膜及び関節外滑膜構造における炎症が PMR の特徴であるといえ、同じく関節滑膜の炎症を特徴とする RA との鑑別をより困難としている。他方、変形性関節症や多発性筋炎、頸椎症、肩関節周囲炎などの疾患とは滑膜炎の有無が鑑別点として有用と考えられる。PMR における標準化された分類基準がないことは、合理的な治療のアプローチの開発を妨げて、臨床研究で患者を評価する際の困難さを引き起こす要因となっており、その解決のため 2012 年に ACR/EULAR から PMR の新しい暫定的な分類基準が提言された⁴⁾。この基準では 50 歳以上、両肩の疼痛、CRP もしくは赤沈亢進が必須であり、さらに各所見をスコア化して評価しており、今後の PMR の診断、治療に適格性があるか、注目される場所である。

一方、マトリックスメタロプロテイナーゼ 3 (matrix metalloproteinase-3; MMP-3) は様々な細胞外マトリックスの構成成分の分解することによって⁵⁾、軟骨および骨の破壊に関与する酵素である^{6, 7)}。RA 患者において、MMP-3 の関節液中の濃度は非常に高値であることが知られており^{8, 9)}、さらに血清 MMP-3 値は骨破壊¹⁰⁾、身体障害¹¹⁾ の予測因子であることが証明されている。一方 PMR においても RA と同じく MMP-3 が上昇することが知られており^{12, 13)}、大関節の滑膜炎などの疾患活動を反映していると考えられ、変形性関節症などとの鑑別に有用であると考えられる。しかし治療経過と MMP-3 の関連について報告された文献は少ない。本稿では、PMR の診断・治療、特に MMP-3 との関連について検討した。

研究対象、方法

当院当科において 2010 年 10 月より 2012 年 9 月までの 2 年間に初診となり、初診時に ACR/EULAR 2012 の PMR 暫定分類基準を参考とし、年齢 50 歳

以上、両肩痛があり、CRP あるいは ESR が異常値である症例のうち、スコアリングアルゴリズムとして、朝の 45 分以上のこわばり (2 点)、股部の疼痛および稼働障害 (1 点)、リウマチ因子 (Rheumatoid factor; RF)、あるいは抗環状シトルリン化ペプチド抗体 (Anti-cyclic citrullinated peptide antibody; anti-CCP, ACPA) 陰性 (2 点)、末梢関節痛の欠如 (1 点) のうち、4 点以上を PMR と分類した。また ACR/EULAR 2010 の RA 分類基準のスコア 6 点を満たした症例についても、上記 PMR 分類基準を満たしている場合は RA 分類基準の除外規定にあたると考慮し、PMR と分類した。一方、PMR 分類基準を満たしたものでも、経過中に手首関節、PIP 関節、MCP 関節等の小関節の腫脹を多発性にきたし、あるいは RF や APCA が陽転化するなど、ACR/EULAR 2010 RA 分類基準を満たし、PSL 少量投与で症状改善が不十分で、MTX などの DMARDs によく反応するなど、主治医の判断で RA と診断したものを除外した。また主治医が PMR と診断加療していても、APCA 測定値の欠損などの要因により、ACR/EULAR 2012 の PMR 暫定基準を満たさない症例は除外した。以上の検討の結果、初診時において、ACR/EULAR 2012 の PMR 暫定分類基準を満たしたものは 26 例で、そのうち主治医の判断で RA に診断変更となった 4 例を除いた 22 例を対象とした。

次に、PMR と MMP-3 の関連を検討するため、初診時の CRP、erythrocyte sedimentation rate (ESR)、MMP-3 および RF、ACPA の検査値の検索を行った。RF について基準値は 6.0 mg/dl 未満、ACPA については基準値 4.5 U/ml 未満とした。さらに MMP-3 値に影響を及ぼす副腎ステロイドホルモン剤の内服の有無を確認した。

さらに、PMR の治療経過および MMP-3 の値との関連の検討を行った。PMR 治療については、外来主治医の判断にて行い、おおむね 1 回 / 1 ~ 2 ヶ月の間隔で外来診察を行い、自覚症状、身体所見、CRP などの検査値、MMP-3 を測定し、検討した。ステロイド離脱の判断については、プレドニゾロン (Prednisolon; PSL) 量において 1 ~ 2 mg/day まで減量した段階でも、CRP 陰性および自覚症状の消失が維持でき、寛解状態と判断できている症例について行った。治療開始後 1 年以内にステロイド中止を行い、その後も寛解継続できた 7 例について 1 年以内 PSL 離脱群とし、一方寛解に至らなかった症例、および経過中再燃により PSL 増量された症例など、

治療開始後1年以降においてもPSLの離脱のできない症例15例をPSL離脱困難群とし、PSL内服量、CRP値、MMP-3について比較検討を行った。それぞれの経過におけるCRP値およびMMP-3値の平均の差をStudentのt検定を使って検討した。統計分析はR(The R Foundation for Statistical Computing)のカスタマイズ機能を利用して、多彩な統計解析機能を組み込んだ統計ソフトであるEZR(自治医科大学埼玉メディカルセンター)で行った¹⁴⁾。

MMP-3測定についてはLTIA法による血清中MMP-3測定試薬パナクリアMMP-3「ラテックス」(製造:第一ファインケミカル, 販売:積水メディカル)を使用し、測定した。基準値については、男性:36.9~121 ng/ml, 女性:17.3~59.7 ng/mlとした。

成 績

全症例22例の平均年齢は69.6歳(50-87歳)、性別は女性12例、男性10例であった(表1)。初診時に副腎ステロイドホルモン剤を内服していた症例は6例であり、ステロイド製剤としては全例PSLを内服していた。残りの16症例において副腎皮質ステロイド内服加療は施行されていなかった。以降

の当院でのPMRの治療においては、副腎皮質ステロイド製剤としてやはり全例PSLを使用していた。また悪性腫瘍の合併については、1例で膀胱癌の合併を認め、その他、髄膜腫の合併を1例で認めた。

CRPについては、22例の平均で6.92 mg/dl (0.87-22.93 mg/dl)であり、全例が基準値以上であった。ESRについては、値が得られた20例の平均で68.1 mm/hであり、19例で基準値より高値であった。MMP-3については、初診時の値が得られた症例19例の平均値は200.8 ng/ml (26.6-433.8 ng/ml)であり、男性223.3 ng/ml (98.4-378.4 ng/ml)、女性180.6 ng/ml (26.6-433.8 ng/ml)であった。初診時19例中15例で基準値より高値であり、また初診時に副腎皮質ステロイドを使用していなかった症例14例においても、実に10例において基準値より高値であった(図1)。RFについては22例中7例で高値であったが、APCAについては全例基準範囲内であった。治療開始1ヶ月でのデータの変化については、PSL量が平均2.75 mg/dayより11.3 mg/dayに増加し、CRPについては0.33 mg/dlと著明に低下していた。しかしMMP-3については疾患活動性が低下しているにもかかわらず平均225.1 ng/mlに上昇していた(図2)。

表1 解析症例

症例	年齢	性別	初診時所見						初診より1ヶ月後			1年以内 PSL離脱	備考
			PSL (mg/day)	CRP (mg/dl)	ESR (mm/h)	RF (mg/dl)	APCA (U/ml)	MMP-3 (ng/ml)	PSL (mg/day)	CRP (mg/dl)	MMP-3 (ng/ml)		
1	71	F	25	1.92	71	6	0.8	123.1	4	0.16	N.A.	○	
2	67	M	0	16.35	90	3.8	0.6	137.6	15	3.99	112.5	○	
3	52	M	0	3.6	22	2.2	0.6	130	10	2.02	96.2	○	
4	64	M	0	11.99	75	10.5	0.9	158.3	15	0.8	107.2	○	
5	66	M	0	12.6	93	3.1	0.6	147.1	15	2.83	239.1	○	
6	60	F	0	0.87	83	3.7	4.3	26.6	9	0.01	63.3	○	
7	63	M	0	0.96	N.A.	6.5	0.6	N.A.	5	0.09	102.8	○	
8	63	F	0	1.74	79	8.5	0.6	47.1	10	0.01	N.A.	×	
9	50	M	0	2	28	5.2	0.6	98.4	15	0.11	404	×	
10	79	F	0	3.59	14	11.8	0.6	166	10	0.82	169.8	×	髄膜腫
11	66	F	0	3.2	125	3.2	1.5	N.A.	10	0.43	N.A.	×	
12	66	F	0	1.17	N.A.	12.5	0.6	54.1	N.A.	N.A.	N.A.	×	
13	67	F	5	6.47	84	0.9	0.7	N.A.	10	0.46	140.6	×	
14	73	F	15	4.24	64	2.4	0.6	159.5	15	2.41	166.6	×	
15	80	F	0	2.89	50	2.4	0.6	282.1	10	0.73	143.2	×	
16	74	F	2.5	12.93	93	2.2	0.6	433.8	15	5.91	234.6	×	
17	78	M	0	5.37	52	77.8	0.6	361.2	10	0.2	303.5	×	
18	63	F	3	1.51	18	10.6	0.6	161.5	0	1.36	247.6	×	
19	86	M	0	21.61	94	1.2	0.6	378.4	10	0.58	239.6	×	
20	87	F	0	7.61	86	4.3	0.6	351.6	10	0.34	130.2	×	
21	77	M	0	22.93	94	2.2	1.2	237.9	20	1.15	266.8	×	膀胱癌
22	80	M	10	6.6	46	1.6	0.6	361	20	0	883.4	×	

M: male, F: female, N.A.: not available

図1 初診時の MMP-3 値

全症例およびステロイド非使用の初診時の MMP-3 値を示す。グラフ中の横線は基準値を示す。全 19 例中 15 例で、ステロイド非使用 14 例でも 10 例で MMP-3 は基準値より高値。

1 年以内 PSL 離脱群 7 例と PSL 離脱困難群 15 例の比較では、PSL 離脱群で年齢中央値 64 歳、平均年齢 63.3 歳であり、PSL 離脱困難群（年齢中央値 74 歳、平均 72.6 歳）と比較し若年の傾向がみられた。また男女比は PSL 離脱困難群で女性が多い傾向であったが有意ではなかった（表 2）。1 年以内

PSL 離脱群のうち、最も早い症例では治療開始 6 ヶ月後に PSL を離脱し、7 ヶ月後に治癒判定となっており、PSL 離脱困難群のうち、4 例は 1 年後以降にステロイド離脱に至った。初診時及び 1 ヶ月後の PSL 使用量及び CRP 値は両群で差はなかった。有意差は認めなかったものの初診時、1 ヶ月後の MMP-3 は PSL 離脱困難群で高値の傾向がみられた（表 2）。また初診より 7 ヶ月までの PSL 使用量及び CRP と MMP-3 との関連の経過及び CRP および MMP-3 の変化率を示す（図 3）。両群で治療により PSL 開始あるいは増量するとともに CRP は顕著に低下していた。MMP-3 については、1 年以内 PSL 離脱群ではほぼ横ばいではあったが、PSL 離脱困難群で MMP-3 の上昇見られており、その後の経過にて 3 ヶ月後に MMP-3 値において PSL 離脱困難群で離脱群と比較し有意に高値となった（ $p=0.011$ ）。1 年以内 PSL 離脱群においても、治療開始後 MMP-3 は増加傾向にあったが、5 ヶ月後以降 PSL 量が減量するとともに MMP-3 値も低下した。CRP 値については、初診より 7 ヶ月までの経過では有意差は見られなかった。これは PSL 離脱群で感冒等による

初診時と 1 か月後の比較

図2 初診時と 1 ヶ月後の比較

全症例の初診時と 1 ヶ月後の PSL 内服量、CRP 値、MMP-3 値を示す。エラーバーは標準誤差を示す。

表 2 1 年以内 PSL 離脱群と PSL 離脱困難群の比較

	1 年以内 PSL 離脱群			PSL 離脱困難群		
	中央値 64 性別 M5	平均 63.3 (±2.29) F2		中央値 74 M5	平均 72.6 (±2.58) F10	
	初診	1 ヶ月後	変化率	初診	1 ヶ月後	変化率
CRP	6.90 (±2.46)	1.414 (±0.59)	-79.5%	6.92 (±1.79)	1.036 (±0.41)	-85.0%
MMP-3	120.5 (±19.4)	120.2 (±24.8)	-0.2%	237.9 (±36.7)	277.5 (±59.7)	16.6%
PSL	3.57 (±3.57)	10.43 (±1.80)	192.0%	2.37 (±1.16)	11.79 (±1.35)	398.0%

M: male, F: female, () 内は標準誤差を示す。

1年以内PSL離脱群

PSL離脱困難群

図3 経過及び変化率

1年以内PSL離脱群と、PSL離脱困難群のPSL内服量、CRP値、MMP-3値の経過及びCRPとMMP-3の変化率を示す。エラーバーは標準誤差を示す。

突発的なCRP上昇がみられたことも影響したと考えられた。PSL使用量については、5ヶ月後までは有意差はなかったが、6ヶ月後および7ヶ月後において、PSL離脱困難群で有意に高用量であった（それぞれ $p=0.01$, $p=0.01$ ）。

考 察

PMRとEORAの鑑別は初診時には困難であり、Caporaliら¹⁵⁾は、肢体の1ヶ月以上持続する疼痛と血沈の上昇を伴うPMR様の発症した患者116例のうち、初診時PMRと診断された患者94例の12ヶ月後に改めて診断しなおした結果、PMRと診断された患者のうち19名がEORAと判断されたとしており、現状ではPMR様の発症をした患者においてPMRとRAについて早期の鑑別は困難としている。本研究においても、初診時PMRと分類できることが確認された26例中4例がのちにRAに診断変更されていた。

本研究の結果において、MMP-3はPSLの修飾の入っていない初診時においても高値を呈しており、PMRによりMMP-3が上昇することが確認された。炎症性サイトカインの誘導により滑膜細胞より産生されるMMPは、プラスミン、カリクレインなどの蛋白分解酵素により活性化されたMMPは関節局所において軟骨細胞の主要な細胞外マトリックスであ

るコラーゲンやプロテオグリカンなどを分解する。なかでもMMP-3は細胞外マトリックスを分解するとともにpro-MMP-1, pro-MMP-9などの他の潜在型MMPを活性化することから一連の酵素カスケードに重要な役割を果たしており、RAの診断や活動性評価の指標として臨床現場に用いられている¹⁶⁾。しかし血清MMP-3の関節リウマチへの特異度は必ずしも高いとはいえない。血清MMP-3の上昇はリウマチ性多発筋痛症、乾癬性関節炎、強皮症の患者などでも認められるとされている。PMRはRAと同じく関節の滑膜の炎症をきたす疾患であり、MMP-3の上昇もきたしうと考えられ、実際今回の検討では、PMRにおいてMMP-3はほとんどの症例で上昇しており、RAとの鑑別点とはならなかった。一方滑膜炎を呈さない変形性関節症や多発性筋炎、頸椎症、肩関節周囲炎などの疾患とは、MMP-3の上昇はPMRとの鑑別点になりうると考えられる。またPMRの経過においても、MMP-3が高い症例はPSL離脱が困難な傾向があるなど、疾患活動性を反映すると思われる。さらに経過が順調な症例においても感冒時などのCRPの上昇がみられるときに、MMP-3が上昇していないことで疾患活動性を評価でき、CRPおよび臨床症状に加え、MMP-3がPMRの疾患活動性を反映するのに有用な指標でありうる。

今回の検討において、PSL投与量によりMMP-3

が増加する傾向がみられた。RA などの自己免疫疾患において副腎皮質ステロイド投与により MMP-3 が上昇することは報告がいくつかあり、Ribbens¹²⁾ は、検討にて活動性ループス腎炎、血管炎、強皮症で、ステロイドを投与受けてない患者では MMP-3 は正常値であったと報告している。また疾患活動性がなくてもステロイド投与を受けていれば MMP-3 は上昇し、ループス腎炎新規患者でステロイドが増加するとともに、疾患活動性が減少するにもかかわらず MMP-3 が上昇していたとも報告している。当科での PMR 検討症例においても、治療により PSL を開始すると、疾患活動性と CRP は低下するものの、MMP-3 はかえって上昇傾向となっており、PSL 治療による修飾にて MMP-3 値の評価が困難な状況となる。

ステロイドにより MMP-3 が上昇する機構は不明だが、Sharif¹⁷⁾ は PSL 7.5 mg で臨床および生化学データにおける RA 活動性が低下するにもかかわらず MMP-3 が2倍になると報告し、pro-MMP の循環血中からのクリアランスにステロイドが影響するのではないかと考察されている。したがって PMR において、PSL 治療開始後となると、MMP-3 の値の解釈に注意が必要となる。

本検討の限界として、PMR の診断として ACR/EULAR 2012 の暫定分類基準を使用したのが、のちに RA に診断変更した例があるなど、やはりいまだ確立した診断基準が不明確であること、また症例が少ないことにより、真に正確な PMR と MMP-3 の関連を明らかにしたとは言えず、初診時の PMR と EORA の鑑別、PMR の疾患活動性および PSL 内服量との関連と MMP-3 との関連、PMR の治療判定および PSL 中止の基準について更なる検討が必要である。しかし PMR において MMP-3 が上昇することが確認され、初診時の診療の助けになりうると考えられた。一方副腎皮質ステロイド治療により MMP-3 が上昇することも示唆され、PMR の活動性と MMP-3 が相関しなくなってしまうことより、治療後の疾患活動性の指標としては解釈に困難な面がある。だが初診時の MMP-3 が高値な症例はステロイド離脱が困難な傾向がみられ、またステロイドの減量により MMP-3 値は低下した症例は順調にステロイド離脱ができたことで、MMP-3 がやはり疾患活動性も反映しており、PSL 離脱の成功の予測因子として MMP-3 が有用である可能性があると考えられた。

文 献

- 1) 和倉大輔 (大阪医科大学 内科学講座(I)), 武内 徹, 榎野茂樹. 【RA の新分類基準の時代におけるリウマチ性疾患の鑑別】 リウマチ性多発筋痛症と高齢発症 RA の鑑別 (解説/特集). リウマチ科. **47**: 328-333, 2012.
- 2) Mori, S., et al.: Clinical characteristics of polymyalgia rheumatica in Japanese patients: evidence of synovitis and extracapsular inflammatory changes by fat suppression magnetic resonance imaging. *Mod Rheumatol*. **17**: 369-375, 2007.
- 3) Yamashita, H., et al.: Whole-body fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with active polymyalgia rheumatica: evidence for distinctive bursitis and large-vessel vasculitis. *Mod Rheumatol*. **22**: 705-711, 2012.
- 4) Dasgupta, B., et al.: 2012 Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: a European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. **64**: 943-954, 2012.
- 5) Birkedal-Hansen, H., et al.: Matrix metalloproteinases: a review. *Crit Rev Oral Biol Med*. **4**: 197-250, 1993.
- 6) Vincenti, M.P., et al.: Using inhibitors of metalloproteinases to treat arthritis. Easier said than done? *Arthritis Rheum*. **37**: 1115-1126, 1994.
- 7) Cawston, T.: Matrix metalloproteinases and TIMPs: properties and implications for the rheumatic diseases. *Mol Med Today*. **4**: 130-137, 1998.
- 8) Taylor, D.J., et al.: Increased serum proMMP-3 in inflammatory arthritides: a potential indicator of synovial inflammatory monokine activity. *Ann Rheum Dis*. **53**: 768-772, 1994.
- 9) Ishiguro, N., et al.: Determination of stromelysin-1, 72 and 92 kDa type IV collagenase, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1), and TIMP-2 in synovial fluid and serum from patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. **23**: 1599-1604, 1996.
- 10) Yamanaka, H., et al.: Serum matrix metalloproteinase 3 as a predictor of the degree of joint destruction during the six months after measurement, in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. **43**: 852-858, 2000.
- 11) Shinozaki, M., et al.: Elevation of serum matrix metalloproteinase-3 as a predictive marker for the long-term disability of rheumatoid arthritis patients in a prospective observational cohort IORRA. *Mod Rheumatol*. **17**: 403-408, 2007.

- 12) Ribbens, C., et al.: Increased matrix metalloproteinase-3 serum levels in rheumatic diseases: relationship with synovitis and steroid treatment. *Ann Rheum Dis.* **61**: 161–166, 2002.
- 13) Yanai, H., et al.: Clinical, radiological, and biochemical characteristics in patients with diseases mimicking polymyalgia rheumatica. *Clin Interv Aging.* **4**: 391–395, 2009.
- 14) Kanda, Y.: Investigation of the freely-available easy-to-use software “EZR” (Easy R) for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* **48**: 452–458, 2013.
- 15) Caporali, R., et al.: Presenting features of polymyalgia rheumatica (PMR) and rheumatoid arthritis with PMR-like onset: a prospective study. *Ann Rheum Dis.* **60**: 1021–1024, 2001.
- 16) 長澤逸人：リウマチ性疾患の症候・検査とその鑑別, MMP-3. リウマチ科. **47**: 269–276, 2012.
- 17) Sharif, M., et al.: Changes in biochemical markers of joint tissue metabolism in a randomized controlled trial of glucocorticoid in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **41**: 1203–1209, 1998.