Dual energy X-ray absorptiometry 法を用いた

慢性関節リウマチの骨塩量の検討

— 骨塩量と CD45RA 陽性 CD4 細胞の関係 —

渡 部 一 郎・佐 川 昭・天 崎 吉 晴・渥 美 達 也
浄 土 智・中 林 透・向 井 正 也・藤 咲 淳
中 川 昌 一・永 尾 一 彦*

Jpn. J. Clin. Immun., 14 (3) : 353~357, 1991.

Bone mineral density in rheumatoid arthritis by dual energy X-ray absorptiometry

Ichiro Watanabe, Akira Sagawa, Yoshiharu Amazaki, Tatsuya Atsumi,
Satoshi Jodo, Tohru Nakabayashi, Masaya Mukai, Atsushi Fujisaku,
Shoichi Nakagawa and Kazuhiko Nagao*

The Second Department of Internal Medicine and

**The Department of Nuclear Medicine, Hokkaido University*

【Summary】

Rheumatoid arthritis (RA) was associated with generalized as well as periarticular osteoporosis. Bone mineral density (BMD) was measured by dual energy X-ray absorptiometry in 53 female patients with RA. We investigated BMD of lumbar (II-IV) and radius, the BMD corrected by age-matched female, total bone mineral (TBM) and TBM/total lean mass. The BMD of lumbar did not correlate with the disease stage, the activities and the laboratory findings. But the BMD of radius and total body was lower in stage IV than in stage I-III and it was also lower in patients with low grasping score. In laboratory findings, the BMD was lower in patients with decreased CD45RA+CD4 cells and/or increased CD8+HLA-DR cells. This data suggested that there was a association between the abnormal function of lymphocytes and the osteoporosis in RA.

Key words : rheumatoid arthritis,
dual energy X-ray absorptiometry,
osteoporosis,
CD45RA

【概 要】

慢性関節リウマチ（以下 RA）は、関節周囲以外の全身性の骨粗鬆症も報告されている。われわれは dual energy X-ray absorptiometry（DEXA 法）を用い 53 例の女性 RA 患者の骨塩量を測定した。第 2-4 腰椎、橈骨幹部、全身の骨塩量を計測し、また腰椎、橈骨は正常女性対照の年齢による補正值、全身骨塩量は総脂肪量での補正值にて検討した。腰椎では stage や活動性、検査所見との差を認めなかった。しかし橈骨幹部や全身骨塩量は stage IV 群が stage I-III 群より低下し、また握力の低下に有意に相関して低下した。検査所見では、血清学的検査との関係を認めなかったが、リンパ球サブセットの CD4 細胞の減少例、CD4+CD45RA 細胞の減少例、CD8+HLA-DR 細胞の増加例で有意に低下することが示され、RA の osteoporosis に RA の自己免疫機転が関与することが示唆された。

I. 緒 言

慢性関節リウマチ（以下 RA）では関節周囲以外の全身性の骨粗鬆症の報告もされ、その進展に RA の活動

性やステロイド治療の関与が考えられている¹⁻³⁾。最近 RA 関節液にて CD4 細胞の低下、HLA-DR 陽性 T 細胞の増加⁴⁾が示され病態との関係が注目されている。われわれは、dual energy X-ray absorptiometry（以下

図 1 Correlation rate between bone mineral density and age
Normal

lumbar : correlation rate = -0.481^{**} , $y = -0.0063x + 1.233$

radius : correlation rate = -0.442^{**} , $y = -0.0029x + 0.628$

RA (rheumatoid arthritis)

lumbar : correlation rate = -0.550^{**} , $y = -0.0101x + 1.389$

radius : correlation rate = -0.712^{**} , $y = -0.0082x + 0.903$

** : $p < 0.01$ statistical significance

DEXA)⁵⁾を用い、RAの骨塩量、臨床像、末梢血リンパ球サブセットの関係を調べた。

II. 方 法

対象は1987年アメリカリウマチ協会基準を満たす女性RA 53例(54.7±10.1歳(平均±標準偏差;以下同様))である。骨塩量はNorland社XR-26を用い、橈骨遠位端より1/3の骨幹部、第2-第4全腰椎、全身骨塩量について検討した。橈骨・腰椎は、60例健康人女性の年齢(51.7±14.2歳)と骨塩量の一次式による補正值も検討した(図1)。全身骨塩量(TBM)は脂肪量で除した補正值(TBM/TL)も検討した。

検討は血沈、関節点数、朝のこわばり時間、握力によるLansbury's index, CRP, ヘモグロビン値, RAPAの対数値, γ グロブリン値との単相相関係数を統計学的に解析した。prednisolone治療は12例(全例2年以上、経過中最大10 mg/日)で認め治療の有無、投与量との相関も検討した。リンパ球サブセットは全血直接法による二重染色^{6,7)}でCD4 (leu 3 a; Becton Dickinson 社)+CD45RA (2 H 4; Coulter 社), CD4+HLADR (OKDR; Ortho 社), CD8 (leu 2 a)+HLADR, CD19 (leu 12)を調べ、18例の健康人dataと比較した。

III. 結 果

RA症例全体では、骨塩量は腰椎0.835±0.186 (53)、橈骨0.460±0.113 (51)と、健康人腰椎(0.907±0.186 (60))、橈骨(0.482±0.116 (34))より有意に低値を示した。RA、健康人ともに骨塩量と年齢は1%の危険率で負の相関を示した(図1)。共分散分析では橈骨骨塩量と年齢の回帰直線の傾き値がRAと健康群に1%の危険率で有意差を認め、RAでは健康人より年齢による骨塩量の低下が顕著であった。

罹病期間は骨塩量との相関を認めなかった。Lansbury's indexは全身骨塩量と負の相関傾向を示し、握力点数は橈骨骨塩量(-0.34*, 年齢補正-0.35*)やTBM/TL(-0.41*)と有意の負の相関を示した(*: p<0.05, **: p<0.01; 以下同様)。stage IV群がstage I-III群より腰椎、橈骨、全身骨塩量ともに低値の傾向を示し、関節病変と骨粗鬆症の相関関係が示された(表1)。

骨塩量と各種炎症反応、免疫グロブリン値、RAPA、血清カルシウム値との有意の関係は認めなかった。ステロイド使用の有無、使用量との相関も示さなかった(表2)。

RAのリンパ球サブセットでは、健康人より有意にCD3細胞、CD8細胞、CD4+CD45RA細胞の減少、

表 1 Correlation of bone mineral density and clinical data in rheumatoid arthritis

(n)		BMD (g/cm ²)		corrected BMD (%)		TBM	TBM/TL
		Lumbar 53	Ladius 51	Lumbar 53	Radius 51	(g/cm ²) 27	27
age	(54.7±10.1)	-0.54**	-0.71**	-0.26	-0.55**	-0.49**	-0.57**
duration	(10.8±8.0)	#<0.1	#<0.1	#<0.1	#<0.1	0.19	#<0.1
height	(152±5.7 cm)	0.31*	0.51**	0.20	0.41**	0.57**	0.31
weight	(49±6.8 kg)	0.22	0.31*	0.17	0.27	0.50**	0.33
L.I.	(45.8±26.4%)	#<0.1	#<0.1	#<0.1	#<0.1	-0.24	-0.26
ESR	(43.6±33.7 mm/h)	#<0.1	-0.14	#<0.1	-0.13	-0.19	-0.36
MS	(4.8±9.8%)	#<0.1	#<0.1	#<0.1	#<0.1	-0.13	#<0.1
GS	(15.2±6.8%)	-0.17	-0.34*	-0.15	-0.35*	-0.14	-0.41*
JS	(14.7±9.5%)	#<0.1	#<0.1	#<0.1	#<0.1	#<0.1	#<0.1
stage I	mean	0.847	0.469	94.8	100.1	1.780	6.508
II, III (40)	±SD	±0.19	±0.11	±0.18	±19.8	±0.47	±1.63
stage IV	mean	0.778	0.416	90.2	91.1	1.333	4.267
(13)	±SD	±0.18	±0.12	±20.0	±22.2	±0.58	±1.32

#<0.1: -0.1<correlation rate<0.1, *: p<0.05, **: p<0.01, statistical significance, BMD: bone mineral density, TBM: total bone mineral, TL: total lean mass, age, duration: years, L.I.: Lansbury's index, MS: morning stiffness score, GS: grasping score, JS: joint score

表 2 Correlation of bone mineral density and laboratory data in rheumatoid arthritis

		corrected BMD (%)		TBM	TBM/TL
(mean±SD (n))		Lumbar (53)	Radius (53)	(g/cm ²) (27)	(27)
CRP	(1.4±1.4(53))	#<0.1	-0.15	-0.18	-0.34
Hb	(11.5±1.7 g/dl(53))	#<0.1	0.13	0.14	0.28
RAPA		0.17	#<0.1	#<0.1	-0.17
γ globulin	(1.8±1.8 g/dl(53))	0.12	#<0.1	-0.14	-0.40*
IgA	(299±117 mg/dl(53))	0.18	0.22	0.23	0.11
IgG	(1,924±648 mg/dl(53))	0.13	0.18	#<0.1	#<0.1
IgM	(196±99 mg/dl(53))	0.16	0.35*	0.23	#<0.1
s-calcium	(8.9±0.5 mg/dl(53))	#<0.1	0.10	0.05	0.13
PSL	(1.1±2.0 mg/day(53))	#<0.1	-0.13	-0.08	0.14
PSL (+)	mean (12)	91.8	92.9	1.688	6.400
	±SD	±15.0	±16.7	±0.26	±1.29
PSL (-)	mean (41)	94.3	99.3	1.747	6.200
	±SD	±19.5	±21.6	±0.56	±1.91
	(mean±SD (n))	(41)	(40)	(22)	(22)
CD 3	(62.2±11.6%(39)##)	0.21	0.30	0.33	0.32
CD 4	(42.1±9.2%(39))	0.29	0.48**	0.59**	0.51*
CD 8	(20.3±7.0%(39)##)	-0.22	-0.25	-0.35	-0.37
CD 4/8	(2.48±1.69(39)##)	0.17	0.18	0.45*	0.45*
CD 4+CD 45 RA	(21.1±8.9%(38)##)	0.39*	0.59**	0.55**	0.54**
CD 4+HLA·DR	(4.2±2.6%(38)##)	#<0.1	-0.32*	-0.24	-0.22
CD 8+HLA·DR	(6.1±4.4%(38)##)	-0.27	-0.34*	-0.41	-0.41
CD 19(B)	(19.6±10.3%(38)##)	#<0.1	0.11	#<0.1	#<0.1

#<0.1: -0.1<correlation rate<0.1, *: p<0.05, **: p<0.01, statistical significance, #: p<0.05, ##: p<0.01, statistical difference from data of 18 normal controls (CD 3: 71.9±7.3%, CD 4: 41.8±5.3%, CD 8: 29.9±4.4%, CD 4/8: 1.4±0.4, CD 4+CD 45 RA: 24.9±5.1%, CD 4+HLA·DR: 2.2±0.7%: CD 8+HLA·DR: 2.9±2.2%, CD 19: 13.5±3.9%), SD: standard deviation, BMD: bone mineral density, TBM: total bone mineral, TL: total lean mass, Hb: Hemoglobin, RAPA: log(RAPA titer), s-calcium: calcium concentration in serum, PSL: prednisolone

CD4+HLA・DR細胞, CD8+HLA・DR細胞, B細胞, CD4/8比の増加を認めた。RAのCD4細胞は握力(-0.34(54)**), IgG(-0.34(61)**)と, CD4+CD45RA細胞は年齢(-0.32(60)*), 握力(-0.31(58)*)とCD8+HLA・DR細胞は年齢(0.27(60)*), RAPA(0.303(60)*)との相関を認めたが, 罹病期間, stage, 活動性, ステロイドなどとの相関関係は認めなかった。骨塩量では橈骨, 全身骨塩量がCD4細胞, CD4+CD45RA細胞と正の相関, CD8+HLA・DR細胞と負の相関を示し, このRAに認めるリンパ球異常が骨塩量の低下と関係することが示された(表2)。

Ⅳ. 考 案

女性RA患者について, 過去の報告^{1-3,5)}に従い関節近傍以外の骨塩量を橈骨遠位1/3骨幹部, 腰椎, 全身についてDEXA法で調べた。腰椎, 橈骨ともにRAでは加齢による低下が顕著であった。臨床所見では, 腰椎骨塩量との関係を認めなかったが, 橈骨・全身骨塩量はstageの進展例, 握力の低下例, CD4+CD45RA細胞の低下例, CD48+HLA・DR細胞の増加例で低下した。RAの関節近傍のosteoporosisはstage分類の基準でもあるが, 今回検討した関節部から離れた橈骨骨幹部骨塩量の低下も, 全身骨塩量の低下もRAの病態としてのosteoporosisを反映した。DEXA法によ

る骨塩量は RA の進展度の指標の一つとなるものと考えられた。

加齢により骨塩量の低下が示されたことは、閉経¹⁾の影響も大きい。また罹病期間との関係は年齢補正の影響が無視できないものと思われる。われわれは比較的単純に健常人年齢の一次式の検量線にて補正したが、解析法についてもなお検討が必要と思われた。

ステロイドは RA の osteoporosis の原因として注目されていた^{1,2)}。最近では少量ステロイドでは骨塩量が低下しない報告³⁾もある。われわれの検討はステロイド治療例が 12 例と少ないためさらに詳細な検討が必要と思われた。RA の osteoporosis の原因として行動の低下²⁾も重要な要因である。これは Lansbury's index の中では握力点数によく反映され、骨塩量との有意な相関を認めた。

骨塩量の臨床免疫学的な検討は rheumatoid factor²⁾が報告されている。われわれが RA で認めた末梢血リンパ球サブセット異常と骨塩量の相関は、それぞれが

活動性・stage・自己抗体、ステロイドとの相関関係に乏しく間接的な要因の影響は否定され、osteoporosis の進展に自己免疫機転の関与が示唆された。

RA の重症度と末梢血リンパ球サブセットはなお一致した見解がない^{4,7)}。しかし、活性化 cytotoxic cell である CD8+HLA・DR 細胞の増加や suppressor inducer 機能を有する CD4+CD45RA 細胞の低下は primary Sjögren's syndrome の進展、lupus 腎炎やその活動性との相関から臨床免疫学的な有用性^{6,7)}が示されている。

組織学的には RA 関節内⁴⁾では CD4+CD45RA の低下、CD8+HLA・DR の増加が認められ、骨破壊に与する IL 1, TNF α ⁸⁾ の増加との関係が注目されている。われわれの今回の骨塩量との臨床的検討もこれらの報告を支持するものであるが、その細胞免疫学的な検討は、今後の研究に期待したい。DEXA 法による骨塩量の検討は、単に osteoporosis に限らず RA の病態を考える有用な手がかりとなるものと思われた。

文 献

- 1) Kennedy, A.C., Smith, D.A., Antonand, H.C. et al.: Generalized and localized bone loss in patients with rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheum.*, 4: 209~215, 1975.
- 2) Reid, D.M., Kennedy, N.S.J., Smith, M.A. et al.: Total body calcium in rheumatoid arthritis: effects of disease activity and corticosteroid treatment. *B. Med. J.*, 285: 330~332, 1982.
- 3) Sambrook, P.N., Cohen, M.L., Eisman, J.A. et al.: Effects of low dose corticosteroids on bone mass in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 48: 535~538, 1989.
- 4) Reme, T., Portier, M., Frayssinoux, F. et al.: T cell receptor expression and activation of synovial lymphocyte subsets in patients with rheumatoid arthritis. *Arth. Rheum.*, 33: 485~492, 1990.
- 5) 福永仁夫・友光達志・森川陸司: 骨塩定量の意義. DEXA 法. *臨放*, 35: 41~48, 1990.
- 6) 渡部一郎・佐川 昭・中林 透・他: Primary Sjögren 症候群における末梢血 HLA-DR 陽性 T 細胞, CD45R 陽性 CD4 細胞の臨床的検討. *リウマチ*, 30: 181~189, 1990.
- 7) 渡部一郎・種市幸二・芝木秀俊: 慢性リウマチの末梢血 HLA-DR 陽性 T cell と HLA-DRw9 表現型との関係. *リウマチ科*, 2: 288~299, 1989.
- 8) 伊藤潤平・沢井高志: RA における軟骨・骨破壊. *The Bone*, 4: 33~39, 1990.