Mini Review

関節リウマチにおける血清MMP-3測定の有用性

大内栄子¹⁾, 岩田和士¹⁾, 山中 寿²⁾¹⁾第一ファインケミカル株式会社開発戦略部, ²⁾東京女子医科大学附属 膠原病リウマチ痛風センター*Serum MMP-3 in rheumatoid arthritis*

Rheumatoid arthritis (RA) is a disease raised by synovial proliferation. Overgrown synovium leads to secrete inflammatory cytokines and various kinds of proteinases. Chondrocyte and synovocyte activated by inflammatory cytokines produce extracellular matrix metalloproteinases (MMPs). Among MMPs, matrix metalloproteinase-3 (MMP-3; stromelysin-1) is considered to be the most important proteinases since MMP-3 localizes in erosive cartilage and it has a wide range of substrate specificity. Recently a one-step sandwich enzyme immunoassay (EIA) system for MMP-3 was developed and then several other assay kits have been also used clinically. A lot of clinical data of serum MMP-3 levels measured by these EIA kits have been reported. We review these clinical data of MMP-3 in various diseases and consider that the serum MMP-3 value could be a useful marker for grasping pathology of bone damage and diagnosis for RA. Serum MMP-3 levels in RA patients have been reported to be higher than healthy controls. From these clinical data, MMP-3 may reflect joint destruction and it would be valuable to predict bone damage progression, especially in the early stage of RA. The anti-cytokine therapy such as anti-TNF- α antibody and TNF- α receptor down-regulates serum MMP-3 levels in RA patient. This may suggest that MMP-3 is a useful marker for follow-up of anti-cytokine therapy. Two EIA systems for serum MMP-3, namely, PANACLEAR MMP-3 「Plate」 and MMP-3「BS」, have been approved in Japan as diagnostic tool for RA. The value determined by each kit is different, but correlates each other. To compare with both clinical data, we recommend to convert them with the regression coefficient and to use MMP-3 value for clinical practice.

Rec.2/2/2004, Acc.3/22/2004, pp154-160

Eiko Ohuchi¹⁾, Kazushi Iwata¹⁾, Hisashi Yamanaka²⁾¹⁾Strategic Development Department, Daiichi Fine Chemical Co., Ltd.²⁾Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical University**Key words** rheumatoid arthritis, MMP-3, MMPs, EIA, diagnosis

関節リウマチ (RA) は、滑膜増殖に伴い関節破壊を生じる慢性的な病態である。増殖した滑膜組織は炎症性サイトカインや各種のプロテアーゼを分泌する。炎症性サイトカインにより活性化された軟骨細胞や、滑膜細胞が分泌した細胞外マトリックスメタロプロテアーゼ (matrix metalloproteinases; MMPs) が軟骨破壊に深く関与していることが報告されている¹⁻³⁾。

MMPsの中でも、matrix metalloproteinase-3 (MMP-3; stromelysin-1) は軟骨破壊において代表的なものである。MMP-3は広い基質特異性を持ち、基底膜や軟骨を構成する軟骨プロテオグリカン、III, IV, V, VII, IX型コラーゲン、ラミニン、フィブロネクチンおよびゼラチンを分解する。

MMP-3は潜在型 (分子量 57,000, 59,000) として線維芽細胞、滑膜細胞や軟骨細胞から分泌され、活性化を受け分子量 45,000, 28,000の活性型となり、上記のマトリックス成分を主に分解する⁴⁾。MMP-3は、IL-1 (interleukin-1), TNF- α (tumor necrosis factor) 等のサイトカインで誘導され、活性型 MMP-3は潜在型の MMP-1, 7 ~ 9を活性化する⁵⁻⁸⁾。RA患者の滑膜組織には、MMP-3が過剰発現していることや、RA患者の関節液中に存在するプロテオグリカン分解産物からそのコアタンパク質がMMP-3に感受性のある部位で切断されている⁹⁾。MMP-3はRAにおける軟骨破壊の進行に重要に関わっていると考えられる。

近年、サンドイッチ EIA 法による血清 MMP-3濃度測定

表1 各 RA 患者血清 MMP-3 値

血清 MMP-3 値 (ng/mL) (平均値±SD) (中央値*)				
健常者 (男性)	健常者 (女性)	RA	測定キット	文献
73.6±33.3(n=50)	29.0±13.0(n=120)	244.2±172.9(n=30,男性) 278.4±323.4(n=113,女性)	パナクリア MMP-3	神宮ら ¹⁹⁾
90.7±26.0(n=167)	43.3±15.3(n=140)	259.1±34.2(n=54)	パナクリア MMP-3	浜川ら ²⁴⁾
64.5±29.4(n=94)	29.0±12.7(n=173)	246.4±267.7(n=26, 早期 RA) 224.6±237.3(n=56, 後期 RA)	パナクリア MMP-3	Yamanaka ら ³³⁾
24.3*(3.9-68.8)(n=20, 男性 7:女性 13)		219.7*(36.4-571.6) (n=20, 男性 11:女性 9)	MMP-3「BS」	Taylor ら ¹²⁾
27.1±9.1(n=100)	12.0±4.5(n=116)	124±15.7(n=49)	MMP-3「BS」	竹村ら ¹³⁾
19.2*(14-26.4)(n=50)	9.1*(7.4-11.2)(n=46)	36.5(26-101)(n=10,男性) 30(18.5-47.9)(n=30,女性)	Biosource Europe S. A.	Ribbens ら ²⁰⁾
19.6*(5-61)(n=14)	5.0*(5-22)(n=32)	33.5(5-1460)(n=48)	developed in own laboratory	Posthumus ら ¹⁷⁾

表2 Seronegative RA または CA・RF 陰性 RA における MMP-3 の陽性率²²⁾

	RF			CA・RF		
	(+)	(-)	total	(+)	(-)	total
MMP-3 (+)	36	13	49	47	8	55
MMP-3 (-)	2	3	5	2	3	5
Total	38	16	54	49	11	60

試薬 (パナクリア MMP-3「プレート」; 第一ファインケミカル(株))^{10,11)} が開発され, 臨床に用いられている。また, その後同様な測定試薬 (MMP-3「BS」; Binding Site 社)^{12,13)} が後発された。一方, 実験室では自家で組み立てた MMP-3 EIA により血清をはじめ, 各種検体中の MMP-3 が測定されている¹⁴⁻¹⁸⁾。これらの測定試薬を用いた臨床結果が多く発表されており, 今回これらの臨床結果を考察し, 血清 MMP-3 濃度を指標とする病態把握や RA の診断の有有用性について検討した。

関節リウマチ診断と血清MMP-3値

まず, 健常者および各疾患における血清 MMP-3 についての報告をまとめる。神宮ら¹⁹⁾ は健常者および RA ならびに non-RA 疾患患者における血清 MMP-3 を測定した結果, RA の MMP-3 値は, 271.5 ± 298.3 (男性: 244.2 ± 172.9, 女性: 278.4 ± 323.4) ng/mL は健常者および他疾患に比較して有意に高値であった (健常者 男性: 73.6 ± 33.3, 女性: 29.0 ± 13.0 ng/mL) ことを報告している (表 1)。

健常者の血清 MMP-3 値の性差について, 表 1 に示したように多くの報告で明らかな有意差を認めているが, その理由は明らかにされていない。しかし, 健常者での血清 MMP-3 値と年齢差との関係を年代に群分けし検討を行ったところ, 男女ともに年齢による血清 MMP-3 値の差は認められなかった^{11,19)}。発症後 1 年以内の早期 RA における血清 MMP-3 値は, RA と鑑別診断を要する変形性関節症 (OA), 原発性シェーグレン症候群 (SS), 痛風, 混合性結合組織病 (MCTD), 強皮症 (PSS) および外傷性関節

炎 (TA) と比べ有意に高かった。腎障害を伴う全身性エリテマトーデス (SLE) に限定された少数例で比較的高値の MMP-3 が認められたが, 腎障害がない場合は, 早期 RA の方が有意に高値を示し, 早期 RA 診断において血清 MMP-3 が有用であるとしている^{19,20)}。また, 血清 MMP-3 と相関を示す血漿中の MMP-3 を測定し, OA, SS の他, 癌疾患 (肺癌, 乳癌) でも MMP-3 レベルは高値を示さず, RA 特異的であることが Zucker ら¹⁵⁾ により報告されている。また, 前立腺癌の転移有無と各 MMP や TIMP を測定し, MMP-3 の有意差は認められなかった¹⁶⁾。MMP-3 の癌疾患での変動は MMP-1, MMP-2 や MMP-9 および TIMP-1, TIMP-2 に比較して顕著ではない。

一方, RA 以外の他疾患, 例えば高脂血症性動脈硬化患者で MMP-3 や TIMP-1 の上昇が認められ, 頸動脈病変進行予知への適用を示唆している報告²¹⁾ がある。MMP-3 は, 細胞外マトリックス構成成分に対して広い基質特異性を持っているので, 血管の基底膜破壊や炎症に関与していることが考えられる。細胞外マトリックス成分の分解酵素であることを考慮しておくことは重要である。MMP-3 の基質特異性を示す軟骨疾患での動きが顕著であり, 他の疾患に比較して MMP の中でも MMP-3 が特異的に発現する。

藤井ら²²⁾ は, 健常者および RA, その他の疾患患者を対象に血清 MMP-3 を測定し, 従来から用いられているリウマトイド因子 (RF) 値, 抗ガラクトース欠損 IgG 抗体 (CA・RF) 値と比較検討した。RA 患者において, MMP-3 は RF および CA・RF よりも高い陽性率 (91.7%) を示し, 表 2

図1 関節炎のない炎症性疾患患者における MMP-3 と CRP³¹⁾

に示したように RF 陰性であったセロネガティブ RA 16 症例中 13 症例 (81.3%) が、また CA・RF 陰性であった RA においても 11 症例中 8 症例 (72.7%) が MMP-3 陽性であった。また、健常者と RA 疾患群の ROC 曲線 (receiver operating characteristic curve) からカットオフを男性: 121 ng/ml, 女性: 57.0 ng/ml にした場合、診断効率 は男性: 97.2%, 女性: 96.8% であり、男女ともに良好な至適値を示し、血清 MMP-3 の診断的有用性は高いとしている。一方、最近 Suzuki ら²³⁾ は、抗環状シトルリン化ペプチド (抗-CCP) 抗体は RA 診断において特異性の点で MMP-3 より優れていると報告している。本報告は先の藤井ら²²⁾ の MMP-3 の ROC 曲線による特異性結果と異なるが、この差異については対象疾患等の更なる検討が必要であろう。また、MMP-3 と炎症マーカーとの比較は、CRP, IL-6 で低い相関が認められ、IL-8, CA・RF とは相関が認められなかった。MMP-3 の測定値は RF 陰性の診断や治療、経過観察に有用と考えられ、RA の病態把握に RF 測定のみならず、血清 MMP-3 の測定も含めたコンビネーションアッセイが推奨されている²⁴⁾。多くの RA の臨床的マーカーとの比較において、血清 MMP-3 は、CRP, ESR, 腫脹関節数、Lansbury 活動性指数や関節破壊の進行を示す Larsen's score などの相関を示し、血清 MMP-3 の診断的有用性が主張されている²⁵⁻³⁰⁾。Lansbury 活動性指数は罹患関節の大きさを考慮した指標であるので、膝等の大関節の罹患例で血清 MMP-3 が高値を示すものと考えられる。

また、杉山³¹⁾ は RA と RA 以外の炎症性疾患患者を対象とし血清 MMP-3 と IL-6 を比較検討し、血清 MMP-3 値が関節以外の炎症性疾患で異常値を取ることが少なく (図 1)、また、関節外症状として感染症を示す症例で、CRP や ESR の上昇で関節炎を判断できない場合、血清 MMP-3 値

は有用であると考察している。一方、Ribbens ら²⁰⁾ は、関節滑膜炎による活性 RA、リウマチ性多発筋痛症 (polymyalgia rheumatica)、急性結晶性関節炎 (acute crystal arthritis) の女性患者および乾癬性関節炎 (PsA) 等において MMP-3 値が上昇し、非炎症性リウマチや滑膜炎のない炎症性疾患では正常を示すことから、MMP-3 測定は滑膜炎疾患を測る簡易な方法であることを強調している。これらの結果は、MMP-3 の産生細胞が滑膜細胞や軟骨細胞等の関節を構成する細胞から産生されていることに起因していると考えられる。RA 早期では関節軟骨では表層部よりプロテオグリカンの消失とコラーゲンの分解が起こり、障害された関節軟骨は周辺部よりパンヌスの侵入を受けている。プロテオグリカンの分解酵素である MMP-3 は RA 早期より上昇していると推定できる。早期の RA で既に血清 MMP-3 が高値を示す報告^{19, 22)} があり、Posthumus ら¹⁷⁾ は、早期 RA における血清 MMP-3 値は軟骨破壊進行と相関があることを示している。

関節リウマチの予後因子としての血清 MMP-3 値

早期 RA と診断された症例の治療方針決定のためには、関節破壊の予後を推測することが临床上重要である。RA は骨・軟骨の破壊が進行する疾患であるが、個体差も大きく、患者により進行速度は異なる。

田村ら³²⁾ は、早期 RA 患者の初診時血清 MMP-3 値やその値の推移と X 線所見を調べた結果、早期 RA の滑膜炎と早期から出現する骨・軟骨破壊をモニターしながら、的確な治療方針を設定可能ならば、様々な治療手段が開発されつつある現在、RA の予後を改善し得る可能性があるとしている。関節破壊の進行を予測する因子には、CRP、

図2 MMP-3測定後12カ月間の骨破壊の進行 (Larsen Score)^{33, 34)}表3 RAの治療手段と臨床指標^{33, 34)}

	CRP	血清 MMP-3	骨破壊の進行
非ステロイド抗炎症薬	不変	不変	不変
副腎皮質ステロイド	低下させる	不変または上昇	軽度遅延
抗リウマチ薬	低下させる	不変/軽度低下	軽度遅延
メトトレキサート	低下させる	低下させる	遅延させる
抗サイトカイン療法	低下させる	低下させる	遅延させる

ESRおよびRFが検討されてきたが、関節破壊との関連性は明確ではなく、またRAに比較的特異性の高い検査であるRFをはじめ、IgG-RFおよびCA・RFも局所の病態を反映するものでなく、全身的な免疫異常を反映したものと考えられる。この意味で、関節局所の病態を反映すると考えられる血清MMP-3が関節破壊を予測する診断的意義があるかどうかの検討は興味深い。

筆者ら^{33, 34)}は、早期RAをプロスペクティブに追跡し、血清MMP-3は測定時の疾患活動性の反映に加え、その時点から0.5～1年後の関節破壊進行を示すLarsen's scoreの増加と強い相関を示した(図2)。すなわち、血清MMP-3は関節破壊を予測するマーカーである可能性が示された。同様に、Ribbensら³⁵⁾も血清MMP-3は滑膜変化を反映し、早期の変化は疾患を予測するとしている。

関節リウマチに対する治療薬と血清MMP-3値

大変興味深いことに、RAに対する治療薬投与後の血清MMP-3値の推移は、薬剤のクラスによって大きく異なることが明らかとなった^{33, 34)}(表3)。副腎皮質ステロイド薬は血清MMP-3濃度を低下させず、むしろ増加させる

が、これは一時的に炎症をコントロールする副腎皮質ステロイド薬の投与では骨破壊の進行が十分に防止されないことと矛盾しない²⁰⁾。これらより、血清MMP-3値は関節破壊と直接関連する因子であり、X線的に見たRAの予後を予測する指標となり、治療効果の判定手段としての有用性が考えられる。実際、sulfasalazine (SSZ) およびSSZとmethotrexate (MTX) 併用のそれらのレスポnderである早期RA患者は、これらのDMARD治療により血清MMP-3値が著明に低下を示したが、CRPに比較して遅延することが報告されている¹⁸⁾。これは、MMP-3値の変動は薬物治療による抗炎症ではなく、局所の関節破壊に対する治療効果の反映と考えられる。

最近、急速に開発されている抗TNF-抗体等の抗サイトカイン療法は、血清MMP-3値を有意に低下させるとする報告が相次いでいる。Brennanら¹⁴⁾はキメラ型抗TNF-抗体infliximab投与により、血清MMP-3は低下し、CRPおよび腫脹関節数とも相関があったことを報告している。また、Catrinaら³⁶⁾は、抗TNF-治療薬etanerceptは有意にMMP-3およびMMP-1をCRPやESRとパラレルに低下させることを示し、治療前の血清MMP-3値はetanercept治療による変動を予測しうる因子であると報告

している。これらの生物学的製剤による治療効果を血清 MMP-3 の変動で観察し、関節軟骨の破壊の進行抑制を機序的に把握することが可能となっており、血清 MMP-3 測定は関節破壊に対する治療薬効果判定のモニターに適用可能であると期待できる。

血清MMP-3測定診断薬

血清MMP-3は関節リウマチにおける滑膜増殖および軟骨破壊の病態把握に有用であり、RAの早期診断、経過予測および治療効果判断に有効であると考えられる。実際、RAの診断として我が国で保険適用が認可され、臨床現場で使用されている診断薬として、パナクリア MMP-3「プレート」(第一ファインケミカル社製)とMMP-3テスト「BS」(The Binding Site社製)があり、両者の相関($r=0.928$)が示されている¹³⁾。両者には標準MMP-3タンパク質濃度設定の違いにより、前者の血清MMP-3値は後者の約1/3となっているので、MMP-3絶対値の直接比較は適切でないことを留意しなければならない。両者の診断薬キットに加えて各研究室の自家製キットで測定された臨床結果は、標準MMP-3に由来する数値の違いがあるが、RA患者と健常者の相対的傾向がほぼ一致しており、使用キットを確認することで血清MMP-3値がRA診断や経過予測に利用可能であることを示したものとなっている(表1)。また、キットの特徴であるMMP-3とTIMPsとの複合体の検出について、パナクリアMMP-3測定系は潜在型MMP-3、活性型MMP-3および活性型MMP-3/TIMPs複合体を検出するが、活性型MMP-3の反応性は潜在型MMP-3の反応性を100%とした時、活性型MMP-3は29～47%に、活性型MMP-3とTIMP-1あるいはTIMP-2との複合体は、それぞれ54～62%あるいは33～53%に反応性が低下している。したがって、TIMPsと複合体を形成した活性型MMP-3の反応性は低下しないと言える¹⁰⁾。

一方、他の測定系においては、TIMPsとの複合体との反応性についての情報はなく、反応性の増減については明らかでない。臨床において血清MMP-3値の測定値を判断する場合、それらの数値由来の測定キットとそのキットでの参考基準値を把握すれば、測定値を比較考察する際の支障は回避できる。実際、健常者およびRAやその他の疾患において、診断薬となっているパナクリアMMP-3「プレート」¹¹⁾とMMP-3テスト「BS」においては前述したように相関があり¹³⁾、各々の測定キットにおいて測定されたデータの比較が必要であれば、両者キットの回帰式より換算が可能であり、検体中のMMP-3値を指標に診断することに問題はないと考える。

参考までに、本総説で引用した文献のうち、パナクリア

MMP-3を用いたものは10, 11, 19, 21, 22, 24, 25, 27-34, 36)であり、MMP-3「BS」を用いたものは12, 13, 23, 26)であり、14-18, 20, 35)はBiosource Europe S.A. もしくは developed in own laboratory によるものであった。

文 献

- 1) Okada Y, Shinmei M, Tanaka O, Naka K, Kimura A, Nakanishi I, Bayaliss MT, Iwata K, Nagase H: Localization of matrix metalloproteinase 3 (stromelysin) in osteoarthritic cartilage and synovium. *Lab Invest*, 66: 680-690, 1992.
- 2) Gravallesse EM, Darling JM, Ladd AL, Katz JN, Glimcher LH: In situ hybridization studies of stromelysin and collagenase messenger RNA expression in rheumatoid synovium. *Arthritis Rheum*, 34: 1076-1084, 1991.
- 3) Yoshihara Y, Nakamura H, Obata K, Yamada H, Hayakawa T, Fujikawa K, Okada Y: Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, 59: 455-461, 2000.
- 4) Okada Y, Nagase H, Harris ED Jr: A metalloproteinase from human rheumatoid synovial fibroblast that digests connective tissue matrix components. *J Biol Chem*, 261: 14245-14255, 1986.
- 5) Suzuki K, Enghild JJ, Morodomi T, Salvesen G, Nagase H: Mechanisms of activation of tissue procollagenase by matrix metalloproteinase 3 (stromelysin). *Biochemistry*, 29: 10261-10270, 1990.
- 6) Imai K, Yokohama Y, Nakanishi I, Ohuchi E, Fujii Y, Nakai N, Okada Y: Matrix metalloproteinase 7 (matrilysin) from human rectal carcinoma cells. Activation of the precursor, interaction with other matrix metalloproteinases and enzymic properties. *J Biol Chem*, 270: 6691-6697, 1995.
- 7) Knäuper V, Wilhelm SM, Seperack PK, DeClerck YA, Langley KE, Osthus A, Tschesche H: Direct activation of human neutrophil procollagenase by recombinant stromelysin. *Biochem J*, 295: 581-586, 1993.
- 8) Okada Y, Gonoji Y, Naka K, Tomita K, Nakanishi I, Iwata K, Yamashita K, Hayakawa T: Matrix metalloproteinase 9 (92-kDa gelatinase/ type IV collagenase) from HT1080 human fibrosarcoma cells. Purification and activation of the precursor and enzymic properties. *J Biol Chem*, 267: 21712-21719, 1992.
- 9) Fosang AJ, Last K, Gardiner P, Jacson DC, Brown L: Development of cleavage site specific monoclonal antibodies

- for detecting metalloproteinase-derived aggrecan fragments: detection of fragments in human synovial fluid. *Biochem J*, 310: 337-343, 1995.
- 10) Obata K, Iwata K, Okada Y, Kohrin Y, Ohuchi E, Yoshida S, Shinmei M, Hayakawa T: A one-step sandwich enzyme immunoassay for human matrix metalloproteinase 3 (stromelysin-1) using monoclonal antibodies. *Clin Chim Acta*, 211: 59-72, 1992.
 - 11) 横内敬二, 光島 徹, 原 均, 為井弘範: パナクリア MMP-3「プレート」キットの自動化および基準範囲設定に関する検討. *新薬と臨床*, 50: 215-221, 2001.
 - 12) Taylor DJ, Cheung NT, Dawes PT: Increased serum proMMP-3 in inflammatory arthritides: a potential indicator of synovial inflammatory monokine activity. *Ann Rheum Dis*, 53: 768-772, 1994.
 - 13) 竹村正男, 佐藤正夫, 四戸隆基, 小石浩久, 斉藤邦明, 清島 満: ELISA 法による MMP-3 測定の臨床的有用性について. *医学と薬学*, 46: 267-272, 2001.
 - 14) Brennan FM, Browne KA, Green PA, Jaspar J-M, Maini RN, Feldmann M: Reduction of serum matrix metalloproteinase 1 and matrix metalloproteinase 3 in rheumatoid arthritis patients following anti-tumor necrosis factor- α (cA2) therapy. *Br J Rheumatol*, 36: 643-650, 1997.
 - 15) Zucker S, Lysik RM, Zarrabi MH, Greenwald RA, Gruber B, Tickle SP, Baker TS, Docherty AJP: Elevated plasma stromelysin levels in arthritis. *J Rheumatol*, 21: 2329-2333, 1994.
 - 16) Baker T, Tickle S, Wasan H, Docherty A, Isenberg D, Waxman J: Serum metalloproteinases and their inhibitors: markers for malignant potential. *Br J Cancer*, 70: 506-512, 1994.
 - 17) Posthumus MD, Limburg PC, Westra J, Cats HA, Stewart RE, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH: Serum levels of matrix metalloproteinase-3 in relation to the development of radiological damage in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 38: 1081-1087, 1999.
 - 18) Posthumus MD, Limburg PC, Westra J, van Leeuwen MA, van Rijswijk MH: Serum matrix metalloproteinase 3 levels during treatment with sulfasalazine or combination of methotrexate and sulfasalazine in patients with early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 29: 883-889, 2002.
 - 19) 神宮政男, 小幡賢一, 江崎一子, 泊 一秀, 藤川陽祐, 和田哲也, 野中史郎, 末永康夫, 岩田和士, 延永 正: 早期慢性関節リウマチ診断における血清 MMP-3 濃度測定の臨床意義. *リウマチ*, 35: 15-24, 1995.
 - 20) Ribbens C, Martin y Porras M, Franchimont N, Kaiser M-J, Jaspar J-M, Damas P, Houssiau FA, Malaise MG: Increased matrix metalloproteinase-3 serum levels in rheumatic diseases: relationship with synovitis and steroid treatment. *Arthritis Rheum Dis*, 61: 161-166, 2002.
 - 21) Beaudoux J-L, Giral P, Bruckert E, Bernard M, Foglietti M-J, Chapman MJ: Serum matrix metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 as potential makers of carotid atherosclerosis in infraclinical hyperlipidemia. *Atherosclerosis*, 169: 139-146, 2003.
 - 22) 藤井猛士, 田村直人, 池田 真, 栗山鷹紀代, 海老塚岳彦, 田嶋美智子, 金中彬彬, 秋元智博, 春田和彦, 小林茂人, 橋本博史: 慢性関節リウマチにおける血清中マトリックスメタロプロテアーゼ-3 (MMP-3) 測定の診断的有用性に関する検討. *リウマチ科*, 26: 97-104, 2001.
 - 23) Suzuki K, Sawada T, Murakami A, Matsui T, Tohma S, Nakazono K, Takemura M, Takasaki Y, Mimori T, Yamamoto K: High diagnostic performance of ELISA detection of antibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*, 32: 197-204, 2003.
 - 24) 浜川英嗣, 竹村正男, 佐藤正夫, 四戸隆基, 小石浩久, 古田伸行, 太田浩敏, 小池紀子, 岩本直樹, 山田泰弘, 和田久泰, 斉藤邦明, 清島 満: RA 患者における MMP-3 の測定意義 他指標 (IL-6, IL-8) との比較から. *臨床病理*, 51: 13-18, 2003.
 - 25) Ichikawa Y, Yamada C, Horiki T, Hoshino Y, Uchiyama M: Serum matrix metalloproteinase-3 and fibrin degradation product levels correlate with clinical disease activity in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum*, 16: 533-540, 1998.
 - 26) Green MJ, Gough AKS, Devlin J, Smith J, Astin P, Taylor D, Emery P: Serum MMP-3 and MMP-1 and progression of joint damage in early rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 42: 83-88, 2003.
 - 27) 佐々木哲, 石黒直樹, 川崎章二, 佐々木康夫, 岩田 久: 慢性関節リウマチ 変形性関節症の関節液および血清中ストロメライシン濃度の測定. *リウマチ科*, 12: 435-443, 1994.
 - 28) Sasaki S, Iwata H, Ishiguro N, Obata K, Miura T: Detection of stromelysin in synovial fluid and serum from patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clin Rheumatol*, 13: 228-233, 1994.
 - 29) 石黒直樹, 小嶋俊久, 伊藤隆安, 岩田 久: 関節疾患でのマトリックスメタロプロテアーゼの臨床的意義 関節症進行を予測する指標開発の可能. *Connective*

- Tissue, 33: 43-49, 2001.
- 30) Yoshihara Y, Obata K, Fujimoto N, Yamashita K, Hayakawa T, Shimmei M: Increased levels of stromelysin-1 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1 in serum from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 38: 969-975, 1995.
 - 31) 杉山英二：慢性関節リウマチにおける血清 IL-6 および MMP-3 濃度の臨床的有用性について . リウマチ科 , 20: 575-580, 1998.
 - 32) 田村裕昭 , 松井和生 , 中井秀紀：早期慢性関節リウマチに患者血清中 MMP-3 濃度測定の臨床的意義 . リウマチ科 , 20: 553-559, 1998.
 - 33) Yamanaka H, Matsuda Y, Tanaka M, Sendo W, Nakajima H, Taniguchi A, Kamatani N: Serum matrix metalloproteinases 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.
 - 34) 山中 寿：血清 MMP-3 (matrix metalloproteinase-3) . 日本臨床 , 60: 2325-2330, 2002.
 - 35) Ribbens C, Andre B, Jaspar J-M, Kaye O, Kaiser M-J, Groote DD, Malaise MG: Matrix metalloproteinase-3 serum levels are correlated with disease activity and predict clinical response in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 27: 888-893, 2000.
 - 36) Catrina AI, Lampa J, Ernestam S, Klint EA, Bratt J, Klareskog L, Ulfgren A-K: Anti-tumour necrosis factor (TNF)- therapy (etanercept) down-regulates serum matrix metalloproteinase (MMP)-3 and MMP-1 in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*, 41: 484-489, 2002.