慢性関節リウマチにおける血清中免疫グロブリン の臨床的意義について

(第2報: 関節症状との相関について)

熊本市市民病院整形外科

広 田 耕 三・伊 勢 紘 平
園 田 英 器・赤 崎 幸 二
中 野 哲 雄

Clinical Studies of Immunoglobulin in Serum of Rheumatoid Arthritis (2nd Report: On the Correlation with Joint Symptoms)

by

K. Hirota, K. Ise, H. Sonoda,
K. Akasaki and T. Nakano

Department of Orthopaedic Surgery,
Kumamoto Municipal Hospital.

Clinical data of 180 cases (794 examinations) of definite or classical rheumatoid arthritis were analysed statistically and discussed on the correlation with between immunoglobulin (IgG, IgA and IgM) and joint symptoms.

IgG has increased in cases with heavy joint symptoms, and decreased according to anti-inflammatory effect by treatment.

IgA has also increased in cases with heavy joint symptoms, but not allways decreased by treatment.

It is noteworthy that many of the cases showing constantly high titer of IgA are often suffering from constrictures of multiple joints.

In cases which IgM showed more than 300 mg/dl joint symptoms were heavy.

近年、慢性関節リウマチ（以下 RA と略す）に対する免疫学的研究が盛んとなり、臨床検査として血清中免疫グロブリン値が重要視されつつある。我々も、昭和 52 年以降、RA 患者の血清中免疫グロブリン (IgG, IgA, IgM) を測定しているが、その臨床的意義を明らかにする目的で、全身症状、関節症状、治療薬剤、その他の臨床検査値との相関について検討を進めつつある。第 1 報として、主に全身症状との相関について、第 56 回西日本整形災害外科学会に報告したが、今回は第 2 報として、関節症状との相関について報告する。

検討対象は、熊本市市民病院 リウマチ 外来の Defi-

nite 及び Classical RA 180 症例に対する延べ 794 回の検査結果と関節症状である。

尚、臨床検査と関節症状の記載は、必ず同時に施行し、同時性を欠くものは検討から除外した。

結果及び考察

RA では血清中免疫グロブリン値は正常値に比して高値を示すものが多い。IgG は正常値平均 1300 mg/dl に対して、RA の IgG は平均 1700 mg/dl と約 30% の高値を示す。IgA は正常値平均 210 mg/dl に対して、RA の IgA は平均 290 mg/dl と約 40% の高値を示す。IgM は正常値平均 140 mg/dl に対し

て、RA の IgM は平均 170 mg/dl で約 20 %の高値を示した。参考として、今回の検討からは除外したが、possible RA の免疫グロブリン値を見ると、正常値と RA の中間位を示している事は興味ある点である (表 1)。

表 1 血清中免疫グロブリンの平均値 (mg/dl,)

	Ig G	Ig A	Ig M
正 常	1300	210	140
Possible RA	1500	270	170
RA	1700	290	170

関節の炎症々状の記載には、有痛関節数 P. J. の他に、関節炎症指数 M. P. J. を設定した。M. P. J. とは、有痛関節毎に夫々の Lansbury 係数を乗じ、更に、炎症度を乗じたものの総和で、炎症の強さと広がりを示し、RA の関節病変の実態を表示するものとする。炎症度は、軽度の圧痛と運動痛を示すものを 1、中等度の圧痛と運動痛を示すものを 2、自発痛、局所熱、発赤を伴う強い炎症を 3 とした。例えば、右示指、中指の MP に軽度の圧痛と運動痛を示すものは、有痛関節数 P. J. は 2、関節炎症指数 M. P. J. は、 $1 \times 1 + 1 \times 1 = 2$ 、となるが、右膝関節と左足関節に強い発赤、疼痛、腫脹を示すものは、P. J. は 2 であるが、M. P. J. は、 $25 \times 3 + 10 \times 3 = 105$ となる (表 2)。

表 2 P.J. と M.P.J.

P.J.: 有痛関節数

M.P.J.: 関節炎症指数

Lansbury 係数 $\times$ 炎症度の総和

炎 症 度	1	2	3
圧 痛 運 動 痛	±	+	++
自 発 痛 発 赤	—	±	+

例：右示指、中指の M.P. の軽度の圧痛と運動痛
P.J. $1 + 1 = 2$

M.P.J. $1 \times 1 + 1 \times 1 = 2$

例：右膝関節と左足関節の強い疼痛、発赤、腫脹
P.J. $1 + 1 = 2$

M.P.J. $25 \times 3 + 10 \times 3 = 105$

Ig と関節炎症々状：Ig の値によって、正常値群、高値群及び正常値の 2 倍以上の著高値群に分けて、夫々の P. J. $<$ M. P. J. の平均値を検討した。Ig が高値を示すもの程、P. J. も M. P. J. も大きくなり、関節の炎症々状が強くなる傾向が見られた。殊に IgG

3000 mg/dl 以上、IgA 400 mg/dl 以上及び IgM 300 mg/dl 以上の著高値群は P. J. も M. P. J. も著しく大きく、関節炎症の強さと広がりが著しい (表 3)。

表 3 Ig と関節症状 (炎症)

Ig G	P.J.	M.P.J.
正常値 (1300 $\pm$ 500)	4. 5	44. 4
高 値 (1800 $\sim$ 2990)	5. 6	54. 4
著高値 (3000 以上)	10. 5	91. 0
Ig A	P.J.	M.P.J.
正常値 (210 $\pm$ 80)	4. 4	43. 2
高 値 (290 $\sim$ 390)	4. 6	44. 6
著高値 (400 以上)	6. 7	66. 2
Ig M	P.J.	M.P.J.
正常値 (140 $\pm$ 80)	4. 8	44. 6
高 値 (220 $\sim$ 290)	5. 3	49. 0
著高値 (300 以上)	5. 0	79. 8

RA 患者の ADL 障害に直接関係する関節拘縮の程度を記載するのに、拘縮関節数 C. J. の他に、関節拘縮指数 M. C. J. を設定した。M. C. J. とは、拘縮関節毎に、夫々の Lansbury 係数を乗じ、更に、拘縮度を乗じたものの総和で、関節拘縮の強さと広がりを示し、RA 患者の関節拘縮の実態で表示するものとする。拘縮度は、ROM が正常の 1/4 乃至 3/4 程度のものを 1、ROM が正常の 1/4 以下で強直または強直に近いものを 2 とした。

例えば、右中指環指 MP の軽度の拘縮は C. J. は $1 + 1 = 2$ 、M. C. J. も $1 \times 1 + 1 \times 1 = 2$ であるが、右膝関節の軽度拘縮と左足関節強直では、C. J. は $1 + 1 = 2$ であるが、M. C. J. は $25 \times 1 + 10 \times 2 =$

表 4 C.J. と M.C.J.

C.J.: 拘縮関節数

M.C.J.: 関節拘縮指数

Lansbury 係数 $\times$ 拘縮度の総和

拘 縮 $\times$	1	2
ROM	3/4 $\sim$ 1/4	1/4 以下

例 右中、環指 M.P. の軽度の拘縮

C.J. $1 + 1 = 2$

M.C.J. $1 \times 1 + 1 \times 1 = 2$

例 右膝関節の軽度の拘縮と左足関節の強直

C.J. $1 + 1 = 2$

M.C.J. $25 \times 1 + 10 \times 2 = 45$

45 となる (表4)。

Ig と関節拘縮: Ig の値によって正常値群, 高値群及び著高値群に分けて, 夫々の C. J. と M. C. J. の平均値を検討した。Ig が高値を示すものほど C. J. も M. C. J. も大きくなり, 関節拘縮も著しい事を示している。殊に IgG 3000 mg/dl 以上, IgA 400 mg/dl 以上, IgM 300 mg/dl 以上の著高値群は C. J. も M. C. J. も大きく, 関節拘縮の広がりも程度も著しく, ADL 障害も大きい事を示している (表5)。

表5 Ig と関節症状 (拘縮)

Ig G	C.J.	M.C.J.
正常値 (1300 ± 500)	3.1	19.5
高 値 (1800~2990)	3.9	22.8
著高値 (3000 以上)	10.8	41.0
Ig A	C.J.	M.C.J.
正常値 (210 ± 80)	2.4	14.0
高 値 (290~390)	3.7	21.4
著高値 (400 以上)	6.5	36.2
Ig M	C.J.	M.C.J.
正常値 (140 ± 80)	3.7	19.4
高 値 (220~290)	3.2	18.8
著高値 (300 以上)	5.4	41.2

治療による関節症状の変化と Ig の変動について述べる。症例1は33才女性 Classical RA, Stage III, RA 罹病歴5年である。金療法が著効を示した例である。金投与量の増加につれて, 全身症状, 血沈値も著しく改善した。有痛関節数も著しく減少したが, それと併行して, IgG は 2400 mg/dl から 1500 mg/dl と正常値に復しているが, IgA は, 438 mg/dl から 370 mg/dl とやや減少したが, 依然として高値を示している。拘縮関節数は6である (表6)。

表6 症例 (Gold 有効例)

33 才 女 Classical R.A. Stage III
R.A. 罹病歴 5 年 拘縮関節数 6

経 過	8 月	10 月	12 月	2 月
Gold 総 量	0	300	500	900
全身症状指数	18	11	6	4
血沈 60' 値	60	42	40	26
有痛関節数	18	11	8	4
Ig G mg/dl	2400	2240	1640	1500
" A "	438	461	344	370
" M "	240	230	196	194

症例2は D-Penicillamine 著効例である。全身症状, 血沈値の改善と共に, 有痛関節数も20から0と著効が見られた。IgG は 4100 mg/dl から 1580 mg/dl と正常値に復しているが, IgA は殆ど減少せず依然として高値を示し続けている。本例は強直関節数8, 拘縮関節数18と, 関節拘縮の顕著な症例である。

上記症例に見られる如く, 罹歴の長いものでも, 関節炎症の激しい時には IgG も高値を示すものが多いが, 治療による炎症の鎮静化につれて IgG も減少する傾向がある。しかし, IgA は, 治療による関節炎の鎮静化にも拘らず依然として高値を示し続けるものも多く, この様な症例では関節の拘縮が強い事は注目に値する事実と思われる (表7)。

表7 症例 (D-Penicillamine 有効例)

53 才 女 Classical R.A. Stage IV

R.A. 罹病歴 3 年 強直関節 8 拘縮関節 18

経 過	1 月	3 月	5 月	7 月
D-Penicillamine	1Cap.	3Cap.	3Cap.	3Cap.
全 身 症 状 指 数	20	15	7	4
血 沈 60' 値	155	148	50	17
有 痛 関 節 数	20	3	0	0
Ig G mg/dl	4100	2980	2020	1580
" A "	400	650	450	410
" M "	260	320	180	120

5年以上経過例に限って, 関節拘縮指数 M. C. J. と Ig との関係を見ると, IgG も IgM も平均値に大差を認めないが, IgA のみは, M. C. J. の大きいものの, 即ち, 大関節を含めた広範な関節拘縮を示すものは, 明らかに高値を示している (表8)。

表8 Ig と関節拘縮指数

5 年以上経過例

MCJ	Ig G	Ig A	Ig M
0 (拘縮なし)	1680	250	160
1~39 (小関節が主)	1730	310	150
40以上 (大関節を含む)	1700	340	190

ま と め

1. RA 患者の血清中免疫グロブリン値 (IgG, A, M.) と関節症状との相関について検討した。
2. 関節症状の実際の広がり強さを表すのに (Lansbury 係数) と (炎症度または拘縮度) とを乗じた M. P. J., M. C. J. を設けて検討した。

3. IgG 高値群は関節症状も強く、殊に 3000 mg/dl 以上で著しい。

4. IgA 高値群も関節症状が強く、殊に 400 mg/dl 以上で著しい。

5. IgM は 300 mg/dl 以上を示すものは関節症状が著しい。

6. IgG は治療による関節炎症の鎮静化に伴って正常値に向う傾向がある。

7. IgA は治療によって減少し難く、IgA 高値例は大関節を含む関節拘縮に到る傾向がある。

謝辞：臨床データのコンピューターによる統計分析処理を御指導頂いた、熊本大学工学部小林朝人教授および石原修講師に深く感謝します。

引用文献

- 1) 広田耕三・他：慢性関節リウマチにおける血清中免疫グロブリンの臨床的意義について（第Ⅰ報主に全身症状との相関について）、整形外科と災害外科，28：193，1979。

発言 東京労災病院 松元 司
IgG について

- 1) Stage Class 共に 3，4 という症例で Ig G 800 mg/dl と云う様な低値を示す症例は有りませんでしたか？

- 2) 有りましたら、その理由について如何に解釈したら良いでしょうか？

- 3) 血液像の中の「リンパ球」の変化、動態と、Ig, G (A, M) との関連について教えて下さい。

回答 熊本市民病院 広田 耕三

- ① Ig が正常値より低いものについては、未だそれを別に取り出して検討を加えて居りません。印象として、Steroid 投与を受けた症例に低値を示すものがある様に思います。何れにしても、Ig G が低値を示すものは少ないのは事実です。しかし Ig M は低値を示すものが比較的多い様です。

- ② Lymphocyte との関連は今回の発表では検討致して居りません。

質問 熊本大 石川浩一郎

- 1) Ig A が高い症例が拘縮に陥入りやすいのですか？ 或いは拘縮、強直関節数が多い症例で Ig A が高かったのでしょうか？

回答 熊本市民病院 広田 耕三

- 1) IgA と関節拘縮に関する統計処理の数値から見ての推論で、本当に Ig A 高値群は関節拘縮へと進んで行くのかと云う因果関係についての論証は、現時点では困難です。