慢性関節リウマチ (RA) における IgG-RF 測定の臨床的意義

公立学校共済組合九州中央病院整形外科

時 任 毅・増 田 祥 男

小 橋 芳 浩

同・理学診療科

中 川 悟

Clinical Significance of IgG-rheumatoid Factor in RA Patients

by

Takeshi Tokito, Sachio Masuda and Yoshihiro Kohashi

Department of Orthopaedic Surgery,
Kyushu Central Hospital

Satoru Nakagawa

Department of Rehabilitation,
Kyushu Central Hospital

Clinical correlations with IgG-rheumatoid factor (IgG-RF) were evaluated in 41 patients with rheumatoid arthritis (RA). The patients with positive IgG-RF with disease duration of less than two years showed increased levels in ESR, C-reactive protein, serum IgG concentrations and Lansbury's index, but they had neither extra-articular disorders nor vascular damage. However, four of eight patients with positive IgG-RF with disease duration of over five years had extra-articular disorders and vascular damage (especially interstitial pneumonia). In one early RA patient with positive IgG-RF who showed decreased levels of ESR and C-reactive protein and serum IgG concentrations, a high titer of IgG-RF was revealed over six months and joint damage progressed. In conclusion, we suggested that measurement of IgG-RF is useful in the clinical evaluation of rheumatoid arthritis associated with extra-articular disorders, vascular damage, and joint damage progression.

Key words: IgG-RF Rheumatoid Arthritis (慢性関節リウマチ)

はじめに

リウマチ因子 (RF) は IgG の Fc 部分に結合活性を有する自己抗体の総称であり、通常 IgM-RF が Latex 凝集法 (RA test) あるいは受身血球凝集反応 (RAHA) を用いて半定量的に測定される。しかしそれらは一般に疾患活動性とは相関しないと言われている。また RF は生体内で IgG の産生が高まっている様々な状態 (自己免疫疾患、慢性感染症、慢性肝疾患など) で出現し、健常人においても 2 ~ 5 % に認められる。だが RF の一部が補体活性化能を有す

る事⁵⁾や、IgM-RF が免疫複合体の生物学的活性を抑制するという報告¹⁾からも、RA の病態を考えるうえで RF は重要と考えられる。

また、関節腔内に IgG-RF が多量に存在し、免疫複合体を作りやすいことから、IgG-RF と RA の病因との関連や、RA の activity および関節外症状との相関を唱える報告もある¹⁰⁾。最近では酵素免疫法すなわち ELISA をもちいた IgG-RF 測定キット、エイトテストが開発され、吉野谷は初期診断には不向きだが、RA の activity とはよく相関すると報告している¹¹⁾。また伊藤らはエイトテストによる IgG-RF 陽性例にお

いて罹病期間に差はなく、抗核抗体や高ガンマグロブリン血症の合併頻度が高いことを報告している⁴⁾。

今回我々は RA 患者を罹病期間別に分け、IgG-RF と炎症性パラメーターおよび免疫学的パラメーターの関連性を検討し、若干の知見を得たので報告する。

対 象 と 方 法

対象は当科にて加療中の RA 41 名で、全例 1987 年 ACR の RA 診断基準を満たしている。罹病期間別に 3 群に分けた。すなわち、A 群 16 名 (男 3 名, 女 13 名), 罹病期間 3 ヶ月～2 年以内 (平均 1 年 1 ヶ月), 年齢 22～73 (平均 49.3 才), レ線 stage (Stein-blocker) I～Ⅲ。B 群 12 名 (男 1 名, 女 11 名), 罹病期間 2 年～5 年以内 (平均 3 年 10 ヶ月), 年齢 36～77 才 (平均 57.3 才), レ線 stage I～Ⅳ。C 群 13 名 (男 4 名, 女 9 名), 罹病期間 5 年 1 ヶ月以上 (平均 10 年 9 ヶ月), 年齢 46～75 才 (平均 63.9 才), レ線 stage II～Ⅳの 3 群である。方法は抗原として精製したヒト IgG-Fc を固相化し、第 2 抗原としてヒト IgG-Fd 抗体を用いた酵素免疫測定法 (キット名, エイテスト) にて患者血清中 IgG-RF を測定するほか、RA 活動性 (炎症) の評価として血沈, CRP, Lansbury 指数を測定した。また免疫学的異常の評価として RAHA, 抗核抗体, 血清 IgG, 血清補体価 (CH₅₀) を測定し、検討を加えた。

結 果

1) IgG-RF は罹病期間 2 年以内の A 群にて平均 1.78, 2 年から 5 年以内の B 群にて 1.77 と差を認めなかったが、5 年を越える C 群にて 3.02 と高値を示した。また 2.0 以上を陽性とした場合陽性率は A 群 16 名中 4 名 25%, B 群 12 名中 5 名 42%, C 群 13 名中 8 名 62% と罹病期間に従い上昇する傾向を示した。なお A 群にて 6 以上の高値を 2 例に認めた (図 1)。

2) 炎症性パラメーターとの比較では A 群において IgG-RF 陽性群は陰性群に比し、血沈, CRP, Lansbury 指数とも高値を認める傾向を示すも、B 群 C 群では顕著な差は認めなかった。RA 発症 2 年以内における IgG-RF と RA 疾患活動性の関連が示唆された (表 1)。

3) RAHA との比較では RAHA 陰性にて IgG-RF 陽性の例は認められなかった。いわゆる悪性関節

図 1 罹病期間別にみた IgG-RF 測定値 (IgG-RF index 2.0 以上を陽性とする)
IgG-RF は A 群にて平均 1.78, B 群にて 1.77 と差を認めなかったが、C 群にて 3.02 と高値を示した。また陽性率は A 群 25%, B 群 42%, C 群 62% と罹病期間に従い上昇する傾向を示した。
A 群にて 6 以上の高値を 2 例に認めた。

リウマチの診断基準の一つである 2560 倍以上をしめす率は、A 群 B 群 C 群とも IgG-RF 陽性群のほうが高値を示した。抗核抗体の合併頻度は IgG-RF とは関係なく罹病期間の長いものに多く認められる傾向にあった。

4) 血清 IgG は A 群では IgG-RF 陽性例にのみ高値を認めるも、それらでは関節外症状は合併していなかった。C 群の高値例も IgG-RF 陽性例に多かったが、それらでは関節外症状を認めた。血清補体価は A 群 B 群 C 群において IgG-RF 陽性例に若干高値を認めた。

5) 以上より IgG-RF と RA 疾患活動性および関節外症状との関連性が考えられたが、症例数が少ないことから確定的な結論はでなかった。ここで活動性パラメーターは改善するも IgG-RF は高値を示し、関節破壊が軽度進行した症例を呈する。59 才男性, 罹病期間 1 年 8 ヶ月, 関節外症状は認めない。当科初診時多関節痛顕著にて IgG-RF 6.7 と高値を示すほか、血沈 1 時間値 132, CRP 16.2 と RA activity も高度だった。また RAHA も 81920 倍と非常に高値を示すほか、血清 IgG も 2379 と高値であった。特に感染症の合併を認めなかった為、predonin 5 mg/day p.o. methotrexate 7.5mg/w p.o. を投与した。治療に反応し 6 ヶ月後血沈 55mm/1 hr, RAHA 2560 倍, IgG 1292 と軽快した他 CRP も 1.2 と土にまで

表1 RA 活動性の指標と IgG-RF との比較

	血沈	CRP	Lansbury		RAHA		抗核抗体	IgG (mg/dl)		CH50	
IgG-RF	(1hr)	(mg/dl)	index	(-)	x420-2560	x2560<	(+ ; x40)	Ave.	2000<	Ave.	L40<
A(<2yrs.)											
(+) 4/16 (25%)	75.1±21.4	7.2±3.5	72.5±24.5	0/4(0%)	2/4(50%)	2/4(50%)	0/4(40%)	1994.5	2/4(50%)	50.4	3/4(75%)
(-)12/16(75%)	30.6±5.6	1.4±0.5	34.9±5.3	3/12(25%)	8/12(67%)	1/12(8%)	4/12(30%)	1481.6	0/12(0%)	42.3	5/12(42%)
B(2~5yrs.)											
(+) 5/12(42%)	59.2±5.2	4.9±1.5	75.0±13.6	0/5(0%)	2/5(40%)	3/5(60%)	2/5(40%)	1763.2	1/5(20%) (Amyloid)	48.4	4/5(80%)
(-) 7/12(58%)	41.4±12.6	2.0±0.6	52.9±9.2	4/7(57%)	2/7(29%)	1/7(14%)	2/7(29%)	1556.7	1/7(14%)	46.1	4/7(57%)
C(5yrs.<)											
(+) 8/13(62%)	88.3±11.7	3.8±0.9	74.1±14.4	0/8(0%)	4/8(50%)	4/8(50%)	5/8(63%)	2288.9	5/8(63%) (5; Lung)	45.1	5/8(63%)
(-)5/13(38%)	75.8±13.0	4.9±0.6	69.0±13.9	1/5(20%)	3/5(60%)	1/5(20%)	3/5(60%)	1897.2	0/5(0%)	42.8	2/5(40%)

初診時

6ヶ月後

図2 母指CM, MP関節および第2, 3指MP関節を中心に骨破壊が進行している。

落ち着くも、IgG-RFは6.3と依然高値を示した。初診時と6ヶ月後のレ線と比較すると母指CM, MP関節をはじめとして関節破壊が進行している(図2)。

考 察

伊藤らの報告ではIgG-RFはRAでは20~36%に陽性であり且つ疾患活動性を相関し、罹病期間1年未満、1年から2年、2年を超える群に差はなかった。またIgG-RF陽性例に抗核抗体や高ガンマグロブリン血症の合併頻度が高く、Seronegative RAにおけるIgG-RF陽性例は血沈、血清補体価高値を示す男性に多いとしている⁴⁾。一方Eberhardtらは発症2年以内の骨破壊の進行にはIgG-RFが相関すると報

告している²⁾。またIgG-RFはRAの特に関節病変の発生において重要な役割を果たしていると言われて^{7,8)}。今回の検討ではIgG-RFは発症2年以内において疾患活動性との関連性が示唆されたが、活動性パラメーターは改善するもIgG-RFは高値を示し、6ヶ月後関節破壊が進行していた興味深い例も経験しており、今後症例数を増やし詳細な検討を要する。またSeronegative RAにおけるIgG-RF陽性例は認めなかったが、IgG-RF陽性例にはRAHA高値例を多く認めた。抗核抗体陽性はIgG-RFに関係なく罹病期間の長いものに多く認められた。発症2年以内ではIgGはIgG-RF陽性に高値を認めるも関節外症状は認めなかったが、5年を超える群ではIgG-RF陽性かつIgG高値例において全例関節外症状を認めたことは注目される。血清補体価はIgG-RF陽性例に若干高値を認めた。織部らはIgG-RF陽性例において血清補体価と逆相関を示し、かつCRP, RF(IgM-RF), IgG, IgA, IgMのいずれもが高値を認める傾向にあり、IgG-RF陽性RAは関節外症状の出現する可能性が高いと述べているが⁹⁾、血管炎とIgG-RFとの関連性を認める報告も以前よりあり^{3,9)}、罹病期間の長いIgG-RF陽性例に関節外症状を認めたことは興味深い。発症早期よりIgG-RF陽性であるRAは、将来関節外症状を生じる可能性が高いことが推測される。

以上よりIgG-RFは関節破壊の進行および関節外症状の出現する可能性を含めて、RA processの評

価, 予測および免疫学的異常の評価に有用であることが示唆された。今後さらに症例数を増やし時間をかけた詳細な検討を要する。

参 考 文 献

- 1) Alkner U.: Dissociation of soluble antiglobulin-antibody complexes by rheumatoid factor IgM Scand. J. Immunol., 18 : 131-136, 1983.
- 2) Eberhardt KB., Truedsson L., Petterson H., et al.: Disease activity and joint damage progression in early rheumatoid arthritis: relation to IgG, IgA, and IgM rheumatoid factor. Ann Rheum Dis, 49 : 906-909, 1990.
- 3) Elson CJ., Carter SD., Scott DGI., et al: A new assay for IgG rheumatoid factor activity and its use to analyse rheumatoid factor activity with human IgG isotypes. Rheumatol Int, 5 : 175, 1985.
- 4) 伊藤光泰, 後藤良重, 太田策啓, 他: 酵素抗体法 (ELISA) による IgG・リウマチ因子測定の臨床的意義. リウマチ科, 10(1) : 63-70, 1993.
- 5) 増田美穂, 大田俊行, 鈴木秀郎, 他: リウマトイド因子 (RF) の臨床的意義に関する研究. リウマチ, 32(4) : 283-291, 1992.
- 6) 織部元廣, 植木祐司, 大塚栄治, 他: 慢性関節リウマチの個々の関節外症状と IgG-RF との関係. Prog.Med., 14 : 1674-1676, 1994.
- 7) Pope RM., McDuffy SJ.: IgG rheumatoid factor. Relationship to seropositive arthritis and absence in seronegative disorders. Arthritis Rheum, 22 : 988-998, 1979.
- 8) Sabharwell UK., Vaughan JH., Fong S, et al.: Activation of the classical pathway of complement by rheumatoid factors. Arthritis Rheum, 25 : 161-167, 1982.
- 9) Theofilopoulos AN, Burtonboy G, LoSpalluto JJ, et al.: IgM rheumatoid factor and low molecular weight IgM. An association with vasculitis. Arthritis Rheum, 17 : 272-282, 1974.
- 10) 横張竜一: リウマトイド因子. 実験医学, 4 : 708-712, 1986.
- 11) 吉野谷定美: リウマトイド因子検査法の諸問題. 臨床病理, 41(8) : 835-840, 1993.