慢性関節リウマチ関節液中の IgG 型 リウマトイド因子測定の意義

福岡大学整形外科

池田 実・井上 敏生
石西 貴・緒方 公介

IgG Rheumatoid Factor in Synovial Fluid of Patients with Rheumatoid Arthritis

by

Minoru Ikeda, Toshio Inoue, Takashi Ishinishi
and Kosuke Ogata

Department of Orthopaedic Surgery, School of Medicine,
Fukuoka University, Fukuoka, Japan

We measured IgG-RF in the synovial fluid of 34 patients (39 joints) with rheumatoid arthritis (RA) by enzyme immunoassay. As a control group we measured IgG-RF in the synovial fluid of 20 patients (22 joints) with osteoarthritis and hydroarthritis. We measured IgG-RF in the synovial fluid of non RA patients consisting of one patient (one joint) with gout arthritis, one patient (one joint) with pseudo gout and 2 patients (2 joints) with monoarthritis. The IgG-RF titer in the synovial fluid from RA patients was significantly higher compared to the control group and non RA patients. There was a significant correlation in the IgG-RF in the synovial fluid, between stage 1 and 2, 1 and 3, in the X-ray staging of the joint that was aspirated. The IgG-RF titer was high, above 2.0, in almost all cases of stage 2 and 3 on X-ray and demonstrated high activity. These results suggest a correlation between IgG-RF in the synovial fluid of RA patients and radiologic progression.

Key words: IgG rheumatoid factor (IgG 型リウマトイド因子), synovial fluid (関節液), rheumatoid arthritis (慢性関節リウマチ)

はじめに

リウマトイド因子 (RF) は主に慢性関節リウマチ (RA) 患者血清中および関節液中に認められる IgG の Fc 部分に反応する自己抗体である。これは 1940 年, Waaler ら⁸⁾ により RA 患者血清中に、ウサギの抗ヒツジ赤血球抗体で感作されたヒツジ赤血球を凝集する物質として発見されたもので、広く RA の補助診断に用いられてきた。RF は主に IgM に属すると考えられているが、最近、IgG, IgA, IgE クラスに属する RF の存在も知られるようになった。このう

ち IgG リウマチ因子 (IgG-RF) に関する報告が散見されるようになり、意義として RA 活動性や関節炎症状、さらに血管炎等関節外症状に関係すると報告されている。IgG-RF の RA 滑膜病変局所における産生と病態形成への関与についての報告がなされていることから、今回われわれは RA 患者の関節液中の IgG-RF を酵素免疫測定法による IgG-RF キット (エーザイ) を用いて測定し、その意義を検討したので報告する。また、従来のリウマトイド因子である IgM-RF を同時に測定し、比較検討したのであわせて報告する。

対 象

対象は RA 患者 34 例 39 関節につき IgG-RF を測定した。このうち 28 例 33 関節につき IgM-RF を測定した。年齢は 21 才から 71 才（平均 54.2 才）、罹病期間は 3 ヶ月より 27 年（平均 9 年 7 ヶ月）であった。変形性膝関節症、関節水症と診断された 20 例 22 関節をコントロール群とした。その他非 RA 疾患として、痛風 1 例 1 関節、偽痛風 1 例 1 関節、単関節炎 2 例 2 関節につき IgG-RF を測定した（表 1）。

表 1 対象

対象症例	RA 患者 34 例 39 関節 (関節液 IgM-RF 測定 28 例 33 関節)
年齢	21 才～71 才（平均 54.2 才）
罹病期間	3 ヶ月～27 年（平均 9 年 7 ヶ月）
Stage	I : 4 例 II : 18 例 III : 13 例 IV : 7 例
Class	1 : 0 例 2 : 25 例 3 : 7 例 4 : 2 例
コントロール群	変形性膝関節症、関節水症と診断された 20 例 22 関節 その他の非 RA 疾患 痛 風 1 例 1 関節 偽 痛 風 1 例 1 関節 単関節炎 2 例 2 関節

図 1 各疾患における関節液中の IgG-RF 値
RA 群がコントロール群に比べて有意に高い。
また、非 RA 疾患に比べても有意に高い。

方 法

IgG-RF の測定はサンドウィッチ法による固相型酵素免疫測定法を原理とする IgG-RF 測定用キット（エーザイ）を用いた。IgG-RF 値は陽性検体を測定した時の吸光度と正常検体を測定した時の吸光度の比で求められ、Index として表わされる。IgM-RF はレーザーネフエロメトリーによる測定を行った。関節液は遠心機で 10000 回転、15 分間遠心後、その上清につき IgG-RF、IgM-RF 測定を行った。上清の保存は -80°C で行った。

結 果

各疾患における関節液中の IgG-RF 値は、RA 群 1.70 ± 1.58 、コントロール群は 0.29 ± 0.18 と RA 群が有意に高かった。その他の痛風、偽痛風、単関節炎の症例は低値であった（図 1）。

血清 IgG-RF 陽性群と陰性群における関節液 IgG-RF 値をみると、血清 IgG-RF 陽性群が陰性群に比べて有意に高かった（表 2）。関節液 IgG-RF 値と血清 IgG-RF 値の関係を示す。ピアソン係数 0.47 と統

表 2 血清 IgG-RF 陽性群、陰性群の関節液 IgG-RF

血清 IgG-RF	関節液 IgG-RF
+	2.22 ± 2.00
-	1.01 ± 0.74

P < 0.05

図 2 関節液 IgG-RF と血清 IgG-RF
両者の間には統計学上弱いが正の相関性がみられた。

図3 関節液中 IgG-RF と細胞数
両者の間には統計学上相関性はみられなかった。

図4 関節液中の IgG-RF 値と局所の stage
stage が上がるにつれて IgG-RF 値が高くなる傾向にあった。

計上弱いが、正の相関性がみられた (図2)。

関節液中 IgG-RF と細胞数との関係は、統計学上相関性はみられなかった (図3)。

局所の stage との関係を見た。stage I が $0.92 \pm$

図5 関節液中の IgM-RF 値と局所の stage
局所の stage が進むと値が低くなる傾向にあった。

0.27, II が 1.67 ± 1.24 , III が 2.19 ± 2.11 と, stage が上がるにつれて IgG-RF 値が高くなる傾向にあった。stage II が I に比べて有意に高く, stage III は I に比べて高い傾向にあった (図4)。

関節液中 IgM-RF 値と局所の stage の関係は, stage I が 253 ± 219.22 IU/ml, II が 160 ± 157.59 IU/ml, III が 59 ± 77.23 IU/ml と局所の stage が進むと値が低くなる傾向にあり, この点, IgG-RF と異なっていた (図5)。

関節液中 IgG-RF 値が 2.0 以上の高値を示す症例は局所 stage II, III と関節破壊が進行している症例がほとんどであった (表3)。一方, 関節液 IgM-RF 値 100 IU/ml 以上の高値の症例につき局所 stage をみると, IgG-RF に比べて stage I, II がほとんどであった (表4)。

表3 関節液 IgG-RF 値 2.0 以上の症例

症例	IgG-RF	Stage (局所)
1	2.3	I
2	4.7	II
3 右	2.5	II
左	2.8	II
4	7.1	III
5	4.6	III
6	3.8	II
7	2.4	II
8	2.8	III

表4 関節液 IgM-RF 値 100 (IU/ml) 以上の症例

症例	IgM-RF	Stage
1	127	II
2	150	I
3 右	319	II
左	212	II
4	132	II
5	135	II
6	142	III
7	114	II
8	140	III
9	333	II
10	144	II
11	126	I
12 右	477	I
左	585	I
13	612	II

考 察

リウマトイド因子は従来の IgM のみでなく IgG, IgA, IgE クラスに属する RF の存在も知られるようになり, クラス別の RF の臨床的意義が注目されている。その中で血清中 IgG-RF の測定意義に関する報告が増えている。その意義について報告された文献をまとめると, 血清中 IgG-RF の陽性率は 25~40 %²⁴⁾, IgG-RF はランスパリー活動性指数を反映する¹⁴⁾。また, DMARDs による治療経過の動的变化との関連においてよいパラメーターである⁶⁾。MRA, シューグレン症候群の合併例など関節外症状を有する

例に陽性率が高くなる⁹⁾¹⁰⁾。関節液 IgG-RF に関する報告は意外に少ない。その中で, 関節液中の IgG-RF 値は RA では OA よりも有意に高く, RA 滑膜局所における IgG-RF の産生の可能性を報告している³⁾。RA 滑膜周辺におびただしい数の IgG-RF 産生細胞が存在する。この IgG-RF は関節内で autologous IgG と結合して IgG-RF complex となるが, あるいは self-association し, この IgG-complex さらに IgM-RF が結合して補体活性化能が現れ炎症の引き金になる⁷⁾。この RF-IgG complex が補体の存在下では好中球を刺激する chemotactic factor を生ぜしめ炎症反応が生じたという実験的報告がある⁷⁾。また, IgG-RF は滑膜細胞を刺激し過剰のプロスタグランジン E₂ やコラゲナーゼを放出させることで軟骨あるいは骨破壊に関与しているという報告もある⁵⁾。以上から IgG-RF は関節内の炎症反応の発現, 軟骨, 骨破壊に関与していると思われる。

以上から考えると, 今回の結果から, 関節液 IgG-RF 値はコントロール群および, 非 RA 疾患に比べ有意に高く, 特異性は高いと思われ, 局所における KA の病態を示す補助的診断となりうると思われた。また, stage II, III の関節の破壊が進行しつつある症例に高値となる症例が多かったことから関節破壊との関連性が示唆された。

ま と め

① RA 患者 34 例中, 39 関節につき関節液 IgG-RF を測定した。

②関節液 IgG-RF は, RA 群がコントロール群よりも有意に高値を示した。その他の非 RA 疾患では IgG-RF はいずれも低値であった。

③関節液中 IgG-RF 値は血清 IgG-RF 値と正の相関性を示した。

④関節液中の IgG-RF 値は局所 stage が上がるにつれて, 高くなる傾向にあった。特に stage II が I に比べて有意に高かった。

⑤関節液中 IgG-RF 高値例は局所 stage II, III と関節破壊が進行しつつある症例が多かった。

⑥以上から RA 関節液中の IgG-RF は, 局所における RA の病態を示す補助診断となりうると思われた。関節破壊との関連性が示唆された。

参 考 文 献

- 1) 江崎一子ほか：新しいIgG-RF測定キット(ED001)の臨床的有用性について(第二報). 医学と薬学, 24 : 1501-1505, 1990.
- 2) 小林成人ほか：酵素免疫測定法によるIgG-RF測定キット(ED001)の臨床的検討. 臨床検査, 34 : 1679-1683, 1990.
- 3) 三浦孝子ほか：慢性関節リウマチ(RA)患者における関節液中のリウマトイド因子(RF)の検討. リウマチ, 34 : 447, 1994.
- 4) 中 敬彦ほか：慢性関節リウマチ患者におけるIgG リウマチ因子の臨床的意義. 九州リウマチ, 12 : 62-65, 1992.
- 5) Nardella, F.A. et al.: Self-associating IgG Rheumatoid factors stimulate monocytes to release prostaglandins and mononuclear cell factor that stimulates collagenase and prostaglandin production by synovial cells. Rheumatol. Int., 3 : 183-186, 1983.
- 6) 神宮政男ほか：寛解導入剤に反応したRA患者血中の各クラス別リウマトイド因子の変動. リウマチ科, 2 : 135-138, 1989.
- 7) 塩川優一ほか：リウマチ学, 同文書院, 東京 : 77, 1989.
- 8) Waaler, E.: On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. Acta. pathol. Microbiol. Scand., 17 : 172, 1940.
- 9) Westedt, M.L. et al.: Rheumatoid factors in rheumatoid arthritis and vasculitis Rheumatol. Int., 5 : 209-214, 1985.
- 10) 吉田 浩ほか：IgG リウマトイド因子の意義と測定についての検討. リウマチ, 34 : 329, 1994.