The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	慢性関節リウマチにおけるモノクローナルリウマトイド因子(mRF)法による血中免疫複合体測定値の推移
Author(s)	河村, 禎人
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39842
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

氏　　名	河村禎人（かわむらさだひと）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学位記番号	第　12428　号
学位授与年月日	平成8年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学研究科外科系専攻
学位論文名	**慢性関節リウマチにおけるモノクローナルリウマトイド因子（mRF）法による血中免疫複合体測定値の推移**
論文審査委員	（主査） 教　授　越智　隆弘 （副査） 教　授　網野　信行　　教　授　木下タロウ

論文内容の要旨

【目的】慢性関節リウマチ（RA）には，関節破壊が大関節に及ぶ重症病型と，末梢小関節に留まる軽症病型とが存在することが知られているが，そのような病型を示す指標を選択することは，治療効果の評価や，適切な治療方針を決定する上で有用である。RAでは，免疫複合体（IC）の血中濃度が上昇していることが報告されているが，血中IC値がRAの予後や疾患活動性を直接反映する結果は得られていなかった。しかし，重症RAに特異性の高いICを，より鋭敏に検知し得れば，血中IC値は，RAの病態の評価や，病型を判断する指標となり得るはずである。近年，新たに樹立されたマウス由来ハイブリドーマにより産出されるリウマトイド因子を用いたIC測定法（mRF法）が開発された。本研究の目的は，この新たに開発されたmRF法によりRA患者の血中IC値を経時的に測定し，従来の測定法であるC1q法による測定値と比較することにより，血中IC値の新たな臨床的意義を検討することである。

【方法】1988年11月から1990年10月までに大阪大学医学部附属病院整形外科を受診し，ARA診断基準にて慢性関節リウマチと診断された症例のうち，同意の得られた51例を対象とした。男性5例，女性46例で，年齢は平均54.6才（32才から69才）で罹病期間は平均9.6年（5年から25年）であった。また健常者100名をコントロールとした。RA患者の関節破壊の重症度分類は越智らの分類により，罹患関節が主に末梢の小関節に留まる少関節破壊型（least erosive subset，LES）24例と，体幹の大関節にも破壊が及び，破壊の程度も高度な多関節破壊型（more erosive subset、MES）27例に分類した。2－6週の間隔で最長1.7年まで経時的にICを測定した。mRF法ではマウスIgG型モノクローナルリウマトイド因子のF（ab）$_2$分画を固相化し検体中のICを捕捉し，アルカリホスファターゼ標識マウス抗ヒトIgG抗体を2次抗体として，基質液（4－アミノアンチピリン，フェニルリン酸二ナトリウム）と発色液（メタ過ヨウ素酸ナトリウム）を加えて発色させ吸光度を測定し，標準検量線に照らしIC濃度を検出した。C1q法では，固相化ヒトC1qにより検体中のICを捕捉し，ペロキシダーゼ標識ヤギ抗ヒトIgG抗体液を2次抗体として発色液（過酸化水素，ABTS）を加え，吸光度測定し標準検量線に照らしIC濃度を検出した。また，CRP，ESR，IgA，IgG，IgM，RF，IgG－RFを経時的に併せて測定し，IC値との相関を検討した。

【結果】

1．RA患者血清中のIC値　mRF法及びC1q法で測定した血清中IC値（mRF－IC，C1q－IC）は，健常者でそれぞれ1.5±0.9μg／ml，1.5±1.8μg／mlで，RA患者の観察期間全体の平均IC値はそれぞれ11.3±9.4μg

／ml，9.5±4.9μg／mlであった。両法において，ＲＡ群では健常群に比べて有意に高値であった（p<0.01）。病型別での検討ではmFR法でのＩＣ値はＬＥＳ群が5.1±2.5μg／ml，ＭＥＳ群が16.7±9.9μg／mlであり，ＭＥＳ群はＬＥＳ群に比べ，有意に高値を示した（p<0.01）。C1q法ではＬＥＳ群が8.0±4.1μg／ml，ＭＥＳ群が10.7±5.3μg／mlであり，病型間での有意差を認めなかった。

2．ＲＡ患者血中ＩＣ値と各臨床検査値との相関　臨床検査値のなかでは，一般的な炎症の指標であるＣＲＰとＥＳＲとの相関係数はそれぞれ0.329，0.430で有意ではなかったが，比較的高い相関を示し，疾患活動性との関連を示唆した。

3．ＲＡ患者血中ＩＣ値の経時的推移　mRF－ＩＣ値の経時的推移については，ＬＥＳ群では殆どの症例で，ほぼ一定の値を示し，経過中のＬＥＳ群のすべての症例の全測定値は，15.3μg／ml以下であった。ＭＥＳ群では，mRF－ＩＣ値の変動が少なくほぼ一定の値を示す症例と，大きなmRF－ＩＣ値の変動を示す症例が混在した。ＬＥＳ群に比べ，高値を示す症例が多く，経過期間中総ての測定値が15.3μg／ml以下であった症例は27例中５例のみで，22例では，いずれかの時点で，15.3μg／ml以上の値を示した。経過期間を通じて、ＭＥＳ群はＬＥＳ群より高いＩＣ値を示した。C1q－ＩＣ値の経時的推移については，ＬＥＳ群では，比較的低値で推移する症例がＭＥＳ群に比べ多く認められたが，高値を示す症例も存在し，病型間での明らかな差は認めなかった。

【総括】ＲＡ患者のmRF法およびC1q法による血中ＩＣ測定値を経時的に比較した。C1q法では，血中ＩＣ値の病型間有意差は認められなかったのに対し，mRF法ではＭＥＳはＬＥＳに比べ観察期間を通じて，有意に高値であり，ＲＡの病型判断や，それに基づく治療方針の選択にmRF法によるＩＣ値が有用であることが示された。また，健常者やＬＥＳ群での血中ＩＣの測定値はmRF法とC1q法の間で大きな差が認められなかったが，ＭＥＳ群ではmRF法での測定値が明らかに高値を示しており，ＭＥＳなどの重症病型に特異性の高いＩＣがmRF法で認識されている可能性がある。

論文審査の結果の要旨

慢性関節リウマチ（ＲＡ）は，免疫機能の異常が，その病態に関与する慢性炎症性疾患である。ＲＡで免疫複合体（ＩＣ）の血中濃度が高いことが報告されているが，従来の測定法では，それがどの様なＲＡ病態を反映しているかを示す結果は，得られていなかった。本研究は，近年新たに開発されたマウスIgG_1型モノクローナルリウマトイド因子を用いたＩＣ測定法（mRF法）を用いて，経時的にＲＡ患者血中のＩＣ値を測定し，ＲＡにおける血中ＩＣ値の臨床的意義を検討したものである。ＲＡを骨破壊の広がりの自然経過の進行により，重症病型と軽症病型とに分類した。ＩＣ値の変動を比較すると，従来法（C1q法）では病型間差を認めないが，mRF法によるＩＣ測定値は重症病型では，軽症病型に比べ，観察期間を通じて有意に高値で推移することが解った。また，健常者や，軽症病型では，C1q法とmRF法でＩＣ値の差を認めないが，重症病型では，C1q法よりmRF法で明らかにＩＣ値高値を示すことから，mRF法が従来法で検出できなかった，重症病型に特異性の高いＩＣを検出している可能性が示唆された。mRF法によるＩＣ値がＲＡの重症度の診断の指標となることを示し，従来，明らかではなかった。慢性関節リウマチにおける血中免疫複合体値の新たな臨床的意義を見いだした点で有意義な研究であり，学位に値すると考える。