

RA, SLE における可溶性 TNF 受容体の測定意義

中野 正明, 和田 庸子, 村上 修一, 黒田 毅, 成田 一衛

RA、SLE における可溶性 TNF 受容体の測定意義

中野 正明 和田 庸子* 村上 修一* 黒田 毅* 成田 一衛*

Key words: Rheumatoid arthritis, Systemic lupus erythematosus, sTNF receptor

はじめに

1990年代より可溶性の腫瘍壊死因子(TNF)受容体(sTNF R)が関節リウマチ(RA)や全身性エリテマトーデス(SLE)の疾患活動性や治療反応性を反映すると報告されている。近年、抗TNF- α モノクローナル抗体やsTNF R製剤が臨床応用されており、sTNF Rの測定意義が改めて注目されている。そこで、RAとSLEにおけるsTNF Rの測定意義を解明する目的で検討した。

対象および方法

当科で治療したRA57例、SLE32例及び健康人14例の血清を用いた。sTNF Rの測定はR&D Systems社のキットを用いてサンドイッチELISA法で測定した。キットに付属の資料より標準曲線を作成し、検体の吸光度からsTNF R1の濃度を算出した。

結果

RA57例の内、感染症合併の9例を除く48例では、CRPとsTNF R1は有意に相関した($r=0.298$)(図1)。sTNF R1の高値群は低値群より、CRPが有意に高値であった($p<0.05$)(図2)。

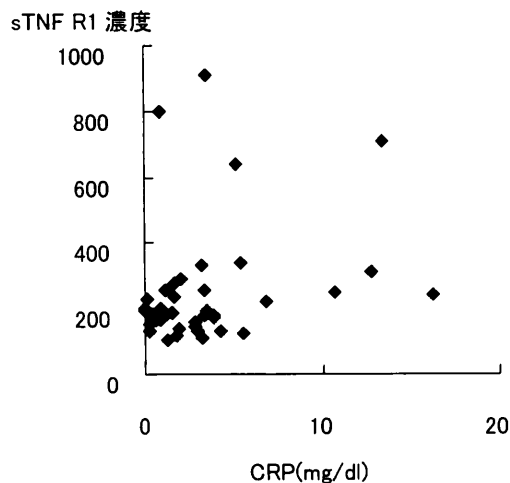


図1 sTNF R1 と CRP との相関

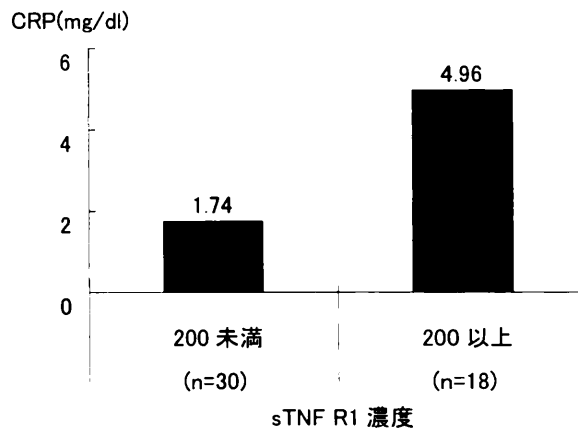


図2 sTNF R1 濃度と CRP の関係

次にRA57例中、sTNF R測定用の血清採取後死亡した7例とそれ以外の50例でsTNF R1濃度を比較した。その結果、死亡例は生存例より有意にsTNF R1濃度が高値であった($p<0.05$)(図3)。

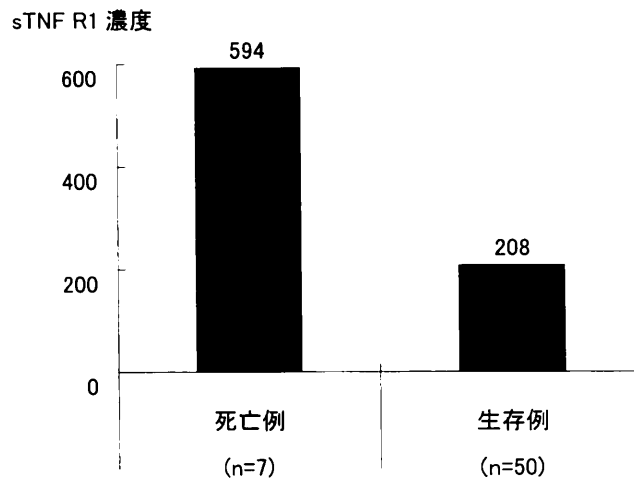


図3 RA の予後と sTNF R1 濃度との関連

新潟大学医学部保健学科、*同歯学総合病院第二内科

SOLUBLE TUMOR NECROSIS FACTOR RECEPTOR LEVELS IN PATIENTS WITH RA AND SLE

MASAAKI NAKANO et al: School of Health Sciences, Faculty of Medicine, Niigata University

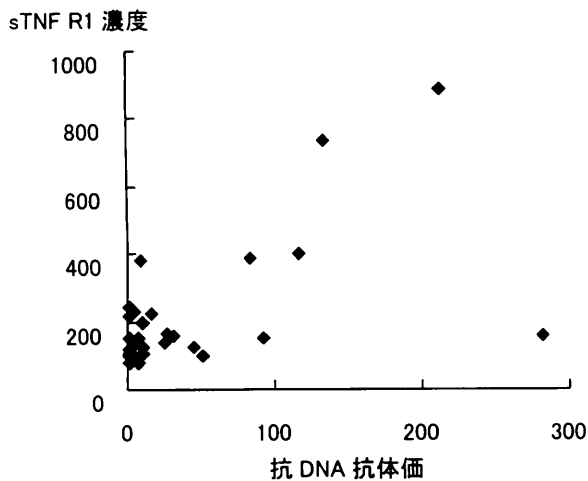


図4 sTNF R1 と抗 DNA 抗体との関係

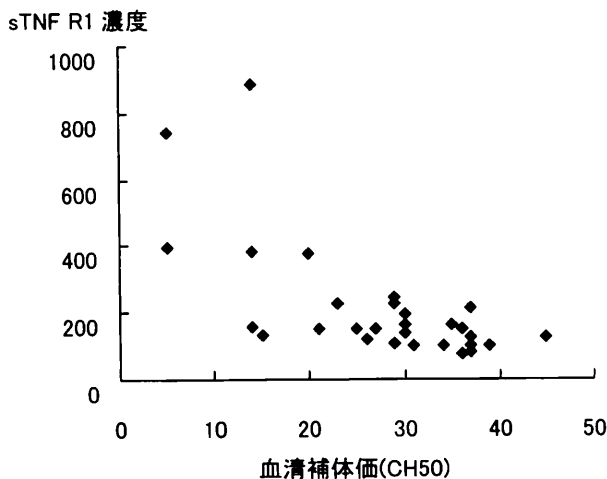


図5 sTNF R1 と血清補体価との関係

SLE32例中にはSLE自体としてはまれと考えられるCRPが10mg/dl以上の症例が3例あり、重症感染症、成人スチル病、血球貪食症候群の各合併例であった。この3例を除く29例でsTNF R1濃度と抗DNA抗体、血清補体価との関連を検討したところ、抗DNA抗体($r=0.572$)、CH50($r=-0.668$)ともsTNF R1濃度と高い相関関係が認められた(ともに $p<0.001$)(図4、5)。なお、この29例でCRPの高低でsTNF R1濃度を比較すると、CRP0.3mg/dl以上群($n=8$)ではCRP0.3mg/dl未満群($n=21$)よりsTNF R1濃度が高い傾向であった(平均値363 vs 161)($p=0.061$)。

考 察

TNFは典型的なdeath ligandの一つであり、TNF Rを介したアポトーシス誘導に関与している。TNF RはRIとRIIの2種類が確認されており、可溶性蛋白として血中に存在することが最近明らかになっている。sTNF Rは細胞外でTNFと結合し、細胞内へのアポトーシス伝達経路を遮断する役割を果たすと考えられて

いる。sTNF Rは血中でTNF- α と結合してその機能を阻止し、結果として免疫反応や炎症過程を調節していると思われる。炎症性疾患以外に、悪性腫瘍、白血病、腎不全で高値を示し、うっ血性心不全やリンパ腫の予後の指標との報告もある。

BarreraらはsTNF Rの測定がRAの疾患活動性の評価に有用であることを1993年に報告している¹⁾。またDavasらはsTNF Rの測定が、C3やC4よりSLEの疾患活動性を鋭敏に反映することを1999年に報告した²⁾。さらにRandaらは、sTNF RIIは、TNF- α 、C3、C4以上にSLEの疾患活動性を反映すると報告している³⁾。佐藤らは、生物学的製剤の使用に際して、sTNF Rの経時的変動の追跡が重要であると述べているが、具体的な有用性は明らかにされていない⁴⁾。Derekらは、sTNF R特にRIIの測定はRA患者の心血管疾患死亡の予測因子となると報告しており⁵⁾、今回も類似の傾向が認められた。

結 語

sTNF R1はRAの疾患活動性や生命予後の判定に有用である可能性が示唆された。また、SLEにおいては疾患活動性の鋭敏な指標となると考えられた。抗TNF製剤使用のRAにおける測定意義は今後の課題である。

参 考 文 献

- 1) Barrera P, et al: Circulating soluble tumor necrosis factor receptors, interleukin-2 receptors, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-6 levels in rheumatoid arthritis. Longitudinal evaluation during methotrexate and azathioprine therapy. *Arthritis Rheum*:36: 1070-9, 1993.
- 2) Davas EM, et al: Serum IL-6, TNF alpha, p55 srTNFalpha, p75 srTNFalpha, srIL-2alpha levels and disease activity in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 18: 17-22, 1999.
- 3) Randa AK, et al: Serum neopterin, tumor necrosis factor- α and soluble tumor necrosis factor receptor II (p75) levels and disease activity in Egyptian female patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Biochem* 38: 134-41, 2005.
- 4) 佐藤正夫, 他: 関節リウマチ患者の血清、関節液における可溶性 TNF receptor 濃度の検討. *臨床リウマチ* 15: 313-8, 2003.
- 5) Derek L. et al: Circulating levels of tumor necrosis factor receptors are highly predictive of mortality in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 56: 3940-8, 2007.