

〈原著〉

## 関節リウマチ (RA) 患者の酸化ストレス度： ものさし "GAP比" の導入とその応用について － "Sampled Studies" のアプローチ －

今里 孝宏<sup>1)</sup>、植木 幸孝<sup>1)</sup>、平方 尚之<sup>1)</sup>、黒田 直敬<sup>2)</sup>、岸川 直哉<sup>2)</sup>、  
矢野 正生<sup>3)</sup>、柴 輝男<sup>4)</sup>、大西 紀子<sup>5)</sup>、井越 尚子<sup>6)</sup>、下村 弘治<sup>7)</sup>、  
足立 哲夫<sup>8)</sup>、鈴木 直季<sup>9)</sup>、谷山 松雄<sup>10)</sup>、前畑 英介<sup>10)</sup>

### The degree of oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis (RA): The introduction of the "GAP Ratio" yardstick and its applications – A "sampled studies" approach –

Takahiro Imazato<sup>1)</sup>, Yukitaka Ueki<sup>1)</sup>, Naoyuki Hirakata<sup>1)</sup>, Naotaka Kuroda<sup>2)</sup>,  
Naoya Kishikawa<sup>2)</sup>, Masao Yano<sup>3)</sup>, Teruo Shiba<sup>4)</sup>, Noriko Onishi<sup>5)</sup>,  
Naoko Ikoshi<sup>6)</sup>, Hiroji Shimomura<sup>7)</sup>, Tetsuo Adachi<sup>8)</sup>, Naoki Suzuki<sup>9)</sup>,  
Matsuo Taniyama<sup>10)</sup> and Eisuke Maehata<sup>10)</sup>

**Summary** The DAS28 scoring system has long been used as a measure for assessing the condition of rheumatoid arthritis (RA). Disease assessment through good physician-patient collaboration seems to have become an established practice. On the other hand, based on the fact that RA patients are in a state of high oxidative stress, Maehata et al. (Medicine and Biology 153: 611, 2009) have developed a methodology, which assumes the presence of a gap in the oxidant-antioxidant balance similar to that exist with electrolytes, and interprets the antioxidative/oxidative stress ratio (BAP/d-ROMs ratio) setting the cutoff point at a GAP ratio of 6.0. The authors have been conducting

<sup>1)</sup>佐世保中央病院

〒857-1195 長崎県佐世保市大和町15

<sup>2)</sup>長崎大学大学院医歯薬学総合研究科

<sup>3)</sup>三井記念病院

<sup>4)</sup>東邦大学医療センター大橋病院

<sup>5)</sup>長崎大学環境科学部生産科学

<sup>6)</sup>女子栄養大学臨床栄養医学

<sup>7)</sup>文京学院大学大学院

<sup>8)</sup>岐阜薬科大学臨床薬剤学

<sup>9)</sup>前東庄病院

<sup>10)</sup>昭和大学藤が丘病院

<sup>1)</sup>Sasebo Chuo Hospital

15 Yamato-cho, Sasebo, Nagasaki 857-1195, Japan

<sup>2)</sup>Division of Analytical Chemistry, Course of Pharmaceutical Sciences, Department of Environmental and Pharmaceutical Science, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

<sup>3)</sup>Mitsui Memorial Hospital

<sup>4)</sup>Toho University Ohashi Medical Center

<sup>5)</sup>Graduate School of Science and Technology, Nagasaki University

<sup>6)</sup>Laboratory of Clinical Nutrition and Medicine, Kagawa Nutrition University

<sup>7)</sup>Bunkyo Gakuin University Graduate School

<sup>8)</sup>Laboratory of Clinical Pharmaceutics, Gifu Pharmaceutical University

<sup>9)</sup>former position: Tohnosho Hospital

<sup>10)</sup>Department of Internal Medicine, Showa University Fujigaoka Hospital

受領日 平成24年3月18日

受理日 平成24年4月27日

studies adopting this methodology.

The mean GAP ratio in a group of random selected RA patients was 7.6 for males and 6.8 for females. The three-way 25th percentile point was 6.5 for males and 5.9 for females. A GAP ratio of 6.0 or less was considered to indicate a state of oxidative stress. The GAP ratio showed significant negative correlations with ESR and CRP, as well as with DAS28-ESR and DAS28-CRP.

Furthermore, the separation at the GAP ratio of 6.0 was consistent with significant classification according to RA markers ESR, CRP, and MMP-3. MMP-3 showed significant positive correlations with DAS28-ESR and DAS28-CRP, and this relationship was considered to deserve further examination.

As discussed above, the GAP ratio is effective as an RA marker, particularly in examining subclinical conditions, and therefore considered highly useful as a vital sign.

**Key words:** GAP ratio, Oxidative stress, Antioxidant ability, Rheumatoid arthritis, Disease activity score (DAS)

## I. 緒言

生活習慣病の一つである関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis: RA) は、滑膜関節炎を伴う炎症性の自己免疫疾患である。RAは、酸化ストレスに起因する一方、環境因子 (飲酒、喫煙、食事) の影響も受ける。関節破壊を伴う身体機能障害であり、特に、中年女性が罹患しやすい病気である。治療法の開発、実用化が進み、今や寛解あるいは軽症レベル維持を目標とするまでに、リウマチ診療が変わったと高林<sup>1)</sup>は論じている。一方、竹内ら<sup>2)</sup>は、2つの活動性評価診断法を紹介している。その一つは、アメリカリウマチ学会 (American College of Rheumatology: ACR) で、薬物評価法が中心であり、治療法による改善度の違いを検出することを目的としている。もう一つは、ヨーロッパリウマチ学会 (European League of Against Rheumatism: EULAR) のDAS (Disease Activity Score) 法である。DAS28法は、主関節28部位を対象に、炎症マーカー (ESR、CRP) を組み入れており、患者自身の疾患活動性評価が主である。

RAの臨床検査は、RF、ESR、CRPを基本とするが、滑膜炎を捉える滑膜タンパク成分の分解酵素MMP-3 (マトリックスメタロプロテアーゼ-3) や抗CCP抗体 (抗環状シトルリン化ペプチド) が注目されている。

筆者は、MMP-3検査キットを検討<sup>3)</sup>し、すで

にルーチン化しているが、酸化ストレス度との関連性は未検討であった。今回、検討したRA患者病態にはⅢ、Ⅳ型ステージが多く、酸化vs還元の状態を酸化ストレスvs抗酸化でラジカルGAP (抗酸化/酸化ストレス) 比として捉え、そのレベル識別は薬物治療に寄与できる段階に入ったと言える。そこで、対象RA患者の母集団について、前畑ら<sup>4)</sup>が報告した方法に従って、酸化ストレス度のものさしとして、抗酸化能 (BAP) /酸化ストレス (d-ROMs) 比、すなわち、GAP比を求めた。

また、同時に、筆者らは内因性抗酸化物質<sup>5)</sup> (アルブミン、尿酸、ビリルビン) も検査し、GAP比との関わりを調べた。さらに、患者自身が全身状態を主観的に自己評価するVAS (Visual Analogue Scale) とDAS28において、GAP比との関係性についても言及したので報告する。

## II. 対象と方法

### 1. 対象

当院個人情報利用に関する同意書において、十分な理解の上、本人の自由意思による文書での同意が得られたRA患者40名 (男性16名、女性24名)、健常者20名 (男性10名、女性10名) を対象とした。対象群のSteinbrockerのStage分類による病態ステージでは、I型 (2名)、II型 (3名)、III型 (6名)、IV型 (29名) となり、

IV型に有意 ( $p < 0.0001$ ) に集中していた。

RA患者群の主なプロフィール ( $\bar{X} \pm SD$ ) は、以下の通りである。

年齢  $56 \pm 15.2$  歳、白血球数  $7,680 \pm 2,470/\mu\text{l}$ 、血液像L (リンパ球) /N (好中球) 比  $0.30 \pm 0.21$ 、ESR  $43 \pm 30.2$  mm/1hr、CRP  $1.5 \pm 2.2$  mg/dl、RF  $88 \pm 112.3$  IU/ml、MMP-3  $150 \pm 117.8$  ng/ml、抗CCP抗体  $310 \pm 407.9$  U/ml、Alb  $3.6 \pm 0.45$  g/dl、T-Bil  $0.63 \pm 0.23$  mg/dl、HbA1c (JDS値)  $4.93 \pm 0.25$  %であった。

## 2. 方法 (キットおよび検査装置)

### 1) 生化学検査 (測定機器：日本電子BM1650)

CRP：エルピアエース CRP-L II (三菱化学メディエンス)、RF：イアトロRF II (三菱化学メディエンス)、MMP-3：パナクリア MMP-3ラテックス (積水メディカル)、抗CCP抗体：MESACUP-2テストCCP (MBL)、Alb：ピュアオートS ALB (積水メディカル)、T-Bil：イアトロLQ T-BIL II (三菱化学メディエンス)、AST (GOT)：イアトロLQ AST (J) II (三菱化学メディエンス)、ALT (GPT)：イアトロLQ ALT (J) II (三菱化学メディエンス)、 $\gamma$ -GT ( $\gamma$ -GTP)：イアトロLQ  $\gamma$ -GT(J) II (三菱化学メディエンス)、T-Cho：イアトロLQ T-CHO(A) II (三菱化学メディエンス)、TG：イアトロLQ TG II (三菱化学メディエンス)、HDL-Cho：デタミナー HDL-C (協和メデックス)、LDL-

Cho：デタミナー LDL-C (協和メデックス)、Gluc：イアトロLQ Glu (三菱化学メディエンス)、Crea：イアトロLQ CRE(A) II (三菱化学メディエンス)、UA：イアトロLQ UA II (三菱化学メディエンス)

### 2) 血液検査

血算 (測定機器：コールター LH750)

L/N比 (測定機器：コールター LH750)

### 3) ESR

ESR (測定機器：常光 モニター100)

### 4) HbA1c (JDS値)

HbA1c (測定機器：東ソー HLC-728G8)

## 3. ストレス検査

### 1) 酸化ストレス、抗酸化検査<sup>4)</sup>

血清中の酸化ストレス、抗酸化検査は、フリーラジカル分析装置FRAS4<sup>®</sup> (Wismer Co. Ltd., Tokyo Japan) を用いて測定した。酸化能は、d-ROMs (R) 法 (Diacron-reactive oxygen metabolites) に従い、脂質過酸化ラジカルのヒドロペルオキシドラジカル ( $\text{ROO}\cdot$ )、アルコキシラジカル ( $\text{RO}\cdot$ ) を基質とし、Fenton反応あるいはHaber-Weiss反応で捉え、CARR単位 (ダイナミックレンジ：200~300単位) とした。

抗酸化能は、BAP (B) 法 (Biological antioxidant potential) に従い、アスコルビン酸を中心とした生体還元物質の総量を  $\text{FeCl}_3$  に作用させ、チオシアン酸塩・色素結合法を指示反応として、

Table 1 Comparison of RA patients vs. healthy controls

No.	項目	単位	RA群 (n=40)	健常者群 (n=20)	有意性
1	年齢	歳	55.6 ± 15.2	50.3 ± 8.9	NS
2	AST	U/l	24.0 ± 24.5	19.7 ± 4.4	NS
3	ALT	U/l	26.4 ± 37.1	18.4 ± 12.4	NS
4	T-Cho	mg/dl	186.4 ± 33.3	201.1 ± 27.8	NS
5	TG	mg/dl	105.6 ± 35.5	88.2 ± 41.0	NS
6	HDL-Cho	mg/dl	48.5 ± 9.0	75.0 ± 20.7	P=0.0010
7	LDL-Cho	mg/dl	98.7 ± 24.3	121.0 ± 32.2	NS
8	Gluc	mg/dl	108.5 ± 35.4	92.9 ± 9.5	P=0.0043
9	Crea	mg/dl	0.69 ± 0.26	0.74 ± 0.15	NS
10	UA	mg/dl	4.89 ± 1.65	4.66 ± 1.48	NS
11	d-ROMs	CARR	390.8 ± 121.0	349.3 ± 51.6	NS
12	BAP	$\mu\text{mol/l}$	2512 ± 200	2656 ± 229	P=0.0088
13	GAP(B/R)比	—	7.11 ± 2.64	7.71 ± 1.06	P=0.0370

その還元総量を求めた。還元されたFeイオン量を  $\mu\text{mol/l}$  (基準値:  $2201\mu\text{mol/l}$ 以上) とした。

2) GAP (BAP(B)/d-ROMs(R)) 比

本来なら、d-ROMs/BAP比とすべきところ、インデックス化が容易な検査指数とするため、BAP/d-ROMs比として求めた。

4. 統計解析法

解析には、JMPシステム (SAS社) を用いた。有意差はt検定、相関はPearsonとSpearman法を用いた。群間の比較には、Wilcoxon法を用いた。

2.6 vs  $7.7 \pm 1.1$ ) も同様に有意 ( $p=0.0370$ ) であった。

2. 相互相関でみた抗酸化物質間の関連性

生化学検査項目のうちルーチン化している抗酸化物質はAlb、アルブミン結合窒素化合物<sup>6)</sup>のUA、T-Bilである。そのうち、抗酸化能が豊富なAlbと正の相関を示したのは、T-Bil、BAPであり、負の相関を示したには、ESR、CRP、MMP-3であった。また、UA、T-Bilは、BAPと

Ⅲ. 結果

1. RA患者群と健常者群の比較

RA群と健常者群の比較を生化学検査項目、酸化ストレス (d-ROMs)、抗酸化 (BAP)、GAP (B/R) 比で示した (Table 1)。

RA群 vs 健常者群の通常項目間で有意差を認められたのは、HDL-Cho、Glucであった。

一方、抗酸化BAP ( $2,512 \pm 200$  vs  $2,656 \pm 229\mu\text{mol/l}$ ) は、感度面で傾向性を予測したが、有意差 ( $p=0.0088$ ) が認められ、GAP比 ( $7.1 \pm$

Table 2 Association with antioxidants shown by cross correlation (n = 40)

抗酸化物質	対関連項目	相関性 (r)	有意性
Alb	T-Bil	0.391	P=0.0119
	BAP	0.460	P=0.0023
	ESR (1hr)	-0.570	P<0.0001
	CRP	-0.447	P=0.0034
	年齢	-0.390	P=0.0122
UA	BAP	0.454	P=0.0004
		T-Bil	0.356

Table 3 Sex difference in the degree of oxidative stress as seen from tertile GAP (B/R) ratio in RA patients

項 目	男性 (N=16)	女性 (N=24)	有意性
d-ROMs (CARR)	$331 \pm 59$	$377 \pm 69$	NS
BAP ( $\mu\text{mol/l}$ )	$2424 \pm 245$	$2486 \pm 220$	NS
GAP(B/R)比	$7.6 \pm 1.6$	$6.8 \pm 1.4$	P=0.0034
GAP(B/R)比 分位点	25%分位点: 6.5	25%分位点: 5.9	
	75%分位点: 8.4	75%分位点: 7.6	
酸化ストレス度域	男性6.5未満, 女性5.9未満 Cut off 6.0未満		

Table 4 Association with related parameters shown by GAP (B/R) ratio (n = 40)

抗酸化力/酸化ストレス	対関連項目	相関性 (r)	有意性
GAP (B/R)比	ESR (1hr)	-0.555	P=0.0001
	CRP	-0.521	P=0.0004
	RF	0.527	P=0.0129
	DAS-ESR	-0.337	P=0.0329
	DAS-CRP	-0.352	P=0.0255

正の相関があった (Table 2)。

結果的に、抗酸化物質の集約状態を表現するBAPは、内因性抗酸化物質のAlb ( $r=0.460$ ,  $p=0.0023$ )、UA ( $r=0.454$ ,  $p=0.0004$ )、T-Bil ( $r=0.356$ ,  $p=0.0183$ ) のいずれとの間にも有意な関連性を有していた。

### 3. GAP (B/R) 比の設定

前畑ら<sup>9)</sup>は、GAP比を設定することでメタボリックシンドロームの待ち状態の病態把握が可能であるとした。すなわち、GAP比6.0未満でメタボリックシンドロームを的確に捉えられるとし、筆者らもRA患者を同様に評価した。そこで、GAP比6.0を継承し、6.0をCut off値とし、酸化ストレス状態を示すものさしとした。

対象群のGAP (B/R) 比のヒストグラム (Fig. 1) は、 $7.3 \pm 2.3$  ( $\bar{X} \pm SD$ ) であり、同様に性差レベル (Table 3) は男性 (N=16) で7.6 ±

1.6、女性 (N=24) で $6.8 \pm 1.4$ と有意差 ( $p=0.0034$ ) があった。

一方、25%分位点は、男性6.5、女性5.9となり、筆者らもcut off 6.0を認定した (Table 3)。この時のGAP (B/R) 比は、RFが正の相関 ( $r=0.527$ ,  $p=0.0129$ )、ESR ( $r=-0.555$ ,  $p=0.0001$ ) とCRP ( $r=-0.521$ ,  $p=0.0004$ ) が負の相関となった (Table 4)。

### 4. 酸化ストレス度：cut off値前後の挙動

GAP cut off値のレベル分けを行った結果、GAP比6.0未満で、d-ROMsは $501 \pm 88$ 、6.0以上で $328 \pm 61$  CARR単位 ( $p < 0.0001$ ) であった。一方、BAPは6.0未満で $2526 \pm 169$ 、6.0以上で $2574 \pm 237 \mu\text{mol/l}$  (NS) であった (Fig. 2)。

RAマーカーをGAP比で分別すると、ESRは6.0未満で $61 \pm 32$ 、6.0以上で $31 \pm 22$  mm/1hr ( $p=0.0031$ )、CRPは6.0未満で $2.8 \pm 2.8$ 、6.0以上

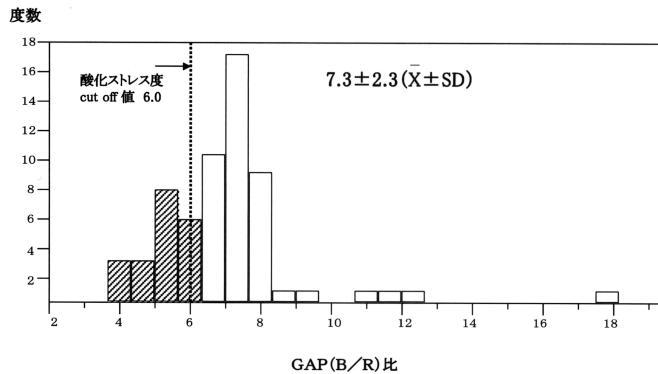


Fig. 1 Histogram of GAP (B/R) ratio (n = 40).

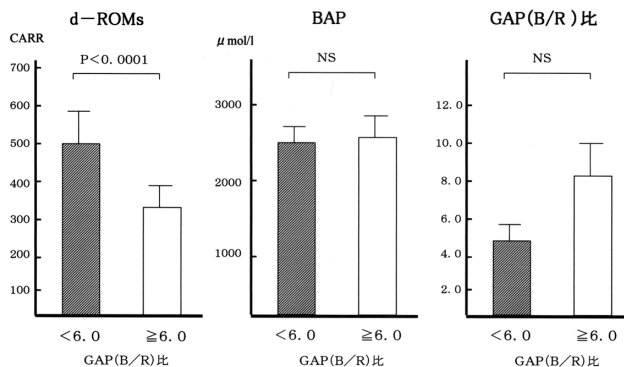


Fig. 2 Detection sensitivity of oxidative stress markers shown by GAP (B/R) ratio.

で $0.6 \pm 0.9$  mg/dl ( $p=0.0003$ )であった。また、MMP-3は6.0未満で $198 \pm 138$ 、6.0以上で $117 \pm 92$  ng/mlと有意 ( $p=0.00513$ )となったが、RFと抗CCP抗体の場合は、GAP比6.0以上と6.0未満とも有意差を認めなかった (Fig. 3)。

さらに、VAS、DASを分別調査した。VASおよびDAS28-ESRについては、6.0未満vs 6.0以上間で有意差はないが、DAS28-CRPでのみ有意 ( $p=0.0292$ )に6.0未満域が高値であった (Fig. 4)。

5. GAP (B/R) 比とDAS28との関わり

ESRとCRPとの相関は、 $r=0.650$  ( $p<0.0001$ )であったが、DAS28-ESRとDAS28-CRP間は、

$r=0.944$  ( $p<0.0001$ )と高度な相関であった。さらに、VASを調べた上で、DAS28との関わりを検討した。まず、対象RA患者において、VAS腫脹は $3.2 \pm 4.2$ 、疼痛は $10.6 \pm 9.4$ 、痛み $42.4 \pm 20.1$ 、病気全般 $39.0 \pm 19.6$ であった。さらに、DAS分布幅は、DAS28-ESRが $5.0 \pm 1.6$ 、DAS28-CRPが $4.2 \pm 1.5$ であった。

また、GAP比とESRの相関は、 $r=-0.555$  ( $p=0.0002$ )、DAS28-ESRとは、 $r=-0.337$  ( $p=0.0329$ )と相関性は低下するものの、その挙動は視覚的に把握しやすいプロットとなった。同様に、CRPとは、 $r=-0.606$  ( $p=0.0004$ )、DAS28-CRPとは、 $r=-0.351$  ( $p=0.0261$ )となり、これも低下していった (Fig. 5)。

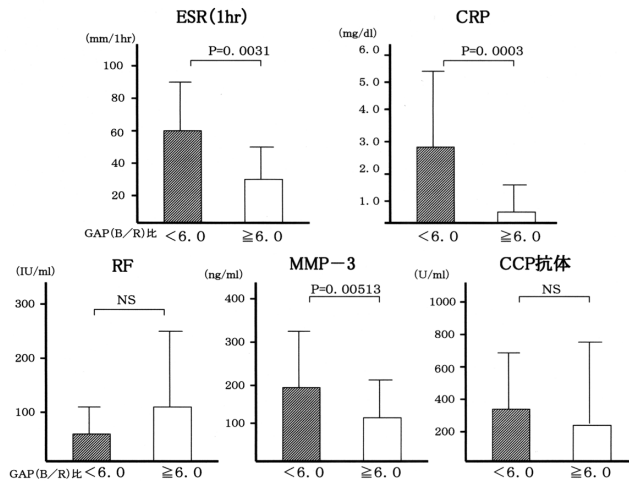


Fig. 3 Behavior of RA markers in oxidative stress range (GAP ratio < 6.0) and non-oxidative stress range (GAP ratio > 6.0).

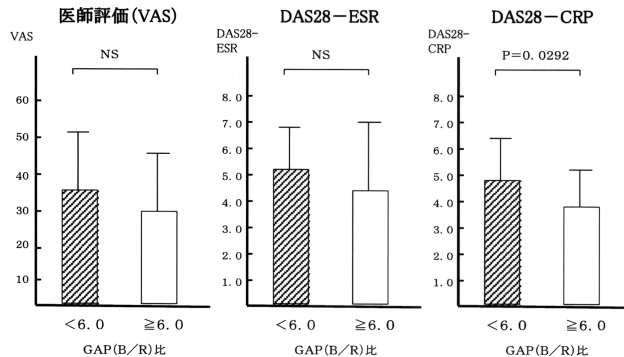


Fig. 4 Comparison of diagnostic specificity shown by GAP (B/R) ratio.

オリジナル相関をDAS化することで、DAS化されたプロットのシフト化が捉えられ、ストレスとの関わりが鮮明に把握できた。ESR、CRPの測定値とDAS化の比較（平均値）を以下に示す（Table 5）。

ESRは、GAP比6.0の以上未満に関係なく、

ESRからDAS28-ESRへの展開は、DAS28-ESR/ESR比0.1前後に集約されていた。

一方、DAS28-CRP/CRP比は、GAP比6.0未満の時、男女とも1.50~2.00（男性1.49、女性1.90）、6.0以上の時5.0~10.0（男性6.87、女性9.97）にあった。結果的にDAS28-CRP/CRP比は、GAP比

Table 5 Comparison between ESR and CRP readings and corresponding DAS scores (mean values)

		ESR		CRP		GAP比
		ESR	DAS28-ESR	CRP	DAS28-CRP	
総合(N=40)		43.4	4.96	1.47	4.22	7.31
		DAS28-ESR/ESR=0.11		DAS28-CRP/CRP=2.87		
男性 (N=16)	< 6.0 (N=6)	64.7	6.00	3.76	5.62	5.12
	0.09		1.49			
	≥ 6.0 (N=10)	26.1	4.43	0.54	3.71	
0.17		6.87				
女性 (N=24)	< 6.0 (N=11)	59.5	5.31	2.35	4.47	5.11
	0.09		1.90			
	≥ 6.0 (N=13)	33.3	4.35	0.37	3.69	
0.13		9.97				

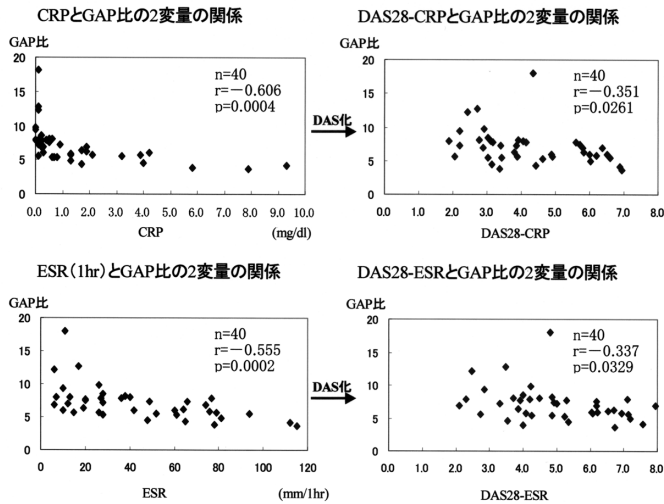


Fig. 5 Correlation with GAP (B/R) ratio after conversion to DAS.

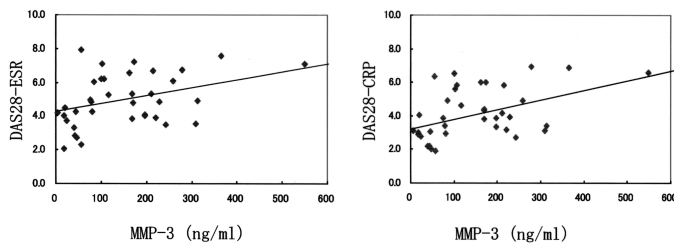


Fig. 6 Association between serum MMP-3 and DAS28-ESR and DAS28-CRP scores.

6.0未満で著しく低下し、GAP比で示すストレス度を反映していた。

#### 6. 新RAマーカーの反映

MMP-3はプロテオグリカンやコラーゲンを分解する酵素、抗CCP抗体は免疫学的生成物質であり、新たなRAマーカーとしての特異性を特徴づけている。MMP-3は、白血球細胞L/N比 ( $r = -0.412$ ,  $p = 0.0107$ )、Alb ( $r = -0.493$ ,  $p = 0.0016$ ) と反応性が拮抗し、負の相関を示した。また、DAS化したDAS28-ESR ( $r = 0.416$ ,  $p = 0.0099$ )、DAS28-CRP ( $r = 0.456$ ,  $p = 0.0041$ ) とは集約され、正の相関を示した (Fig. 6)。その一方で、抗CCP抗体は、BAP ( $r = 0.634$ ,  $p = 0.0476$ )、T-Bil ( $r = 0.768$ ,  $p = 0.0072$ ) と正の相関を示し抗酸化物質の関わりを示唆した。

#### IV. 考察

自己免疫疾患であるRAは、現在、増加傾向にある。また、患者数が70~110万人いると言われ、国民病として恐れられている生活習慣病である。当然、RAも過剰な酸化ストレスを原因とする疾患である。ヒトのカラダは3大ストレス(食ストレス、呼吸ストレス、精神ストレス)により、活性酸素種 (ROS) や活性窒素種 (RNS) の生産を亢進し、これらは内因性抗酸化酵素の発現を促し消去作用を増強させる。両者は、凌駕反応を経て勝ち残ったフリーラジカル (不対電子) は酸化ストレスを増大し、最終的にアポトーシスを引き起こし、傷害を受けた細胞は消滅する。

従って、RAも広義の活性酸素病<sup>8)</sup>ということになり、特に罹患初期は、酸化ストレスvs抗酸化バランスがカギとなる。

井上<sup>9)</sup>は、天然の抗酸化防御系物質として防御系消去酵素 (SOD、カタラーゼ)、アルブミン、アルブミン結合窒素化合物<sup>9)</sup> (ビリルビン、尿酸)、鉄依存性代謝物質 (トランスフェリン、フェリチン)、ビタミン (C、E) などの例を挙げている。すなわち、生化学検査での把握は抗酸化物質の存在および力量を裏付けることになる。

RA検査は、古典的なRA検査として、全身性の炎症マーカーであるESR、急性相反応物質のCRPが主であるが、最近では滑膜炎マーカー

のMMP-3、抗CCP抗体が加わっている。

今回の検討から、MMP-3は全身性炎症を的確に捉えるRAマーカーであり、抗CCP抗体は抗酸化作用を示唆するマーカーであることが判った。筆者らは、MMP-3のルーチン化導入に際し、一連の検討<sup>9)</sup>を行い、精度的に有用としてきたが、今回の検討からもその有用性は高いことが判明した。

しかし、RAの検査は他の臓器検査と異なり、検体検査領域では目覚しい検査法は存在しない。患者自らの生体情報を組み入れた病態検査の試みは、DAS28診察システムの標準化を完成させ、岸本<sup>9)</sup>らはDAS28での指数2.6をRA寛解の目安としている。

高林<sup>10)</sup>によれば、リウマチの診療は変わったとし、患者の対応を始めとして広域に変革を論じている。さらに、泉と武内は<sup>9)</sup>診療ガイドラインとTreat to Targetの歩みを論じながら、今後にアプローチしている。

ここで、RA検査の盲点をあえて見出すとすれば、酸化ストレスへの対応欠如であろう。活性酸素測定が非局在性であることから、病態特異性を疑問視する傾向があったことも一因であろう。前畑<sup>4)</sup>は、活性酸素の挙動をバイタルサインの証としてGAP比を捉えていた。筆者らも、電解質バランスのアニオンGAPの成立を背景に酸化能 vs 抗酸化において、ホメオスタシスの考え方が利用できるとし、GAPが存在するとした。そこで、検査値が不統一であることから、抗酸化能 (BAP: B) と酸化能 (d-ROMs: R) の比 (B/R) をもって表し、酸化ストレス汚染域、すなわち、酸化ストレス域をcut off 値6.0未満と設定した。

この時、BAPが検査値と有意に正の相関を示したのは、Alb、UA、T-Bilであり、d-ROMsと相関がある項目は存在しなかった。一方、GAP比とESR、CRP、更にDAS28-ESR、DAS28-CRPとは有意に負の相関があった。

この時、ESRとCRPとの相関は、 $r = 0.650$  ( $p < 0.0001$ )、DAS28-ESRとDAS28-CRPとの相関は、 $r = 0.950$  ( $p < 0.0001$ ) と有意であり、Inoue<sup>10)</sup>の前者間 $r = 0.686$ 、後者間 $r = 0.946$ と近似した。また、ESRおよびDAS28-ESR、CRP及びDAS28-CRPとGAP比が示す酸化ストレス度との関わりは、後者が優位状態にあった。



RA患者に潜む病態は、酸化ストレス状態にあり、炎症マーカーのCRPと抗酸化物質との関わりは深いことが分かった。今回使用したCRPは、高感度CRPの性能を組み入れていないが、RAスクリーニング上の精度において有用性が裏付けられる内容であった。

以上は、本法で得られた知見であるが、今後の検討課題は基質ラジカルの選択であろう。

前畑ら<sup>9)</sup>は、GAP比に導入した基質ラジカルがROO・、RO・の過酸化脂質ラジカルであり、炎症マーカーを集約するものとしており、筆者らもRA患者への応用を試みた。一方、中野<sup>11)</sup>によれば、関節液内では鉄依存性の脂質過酸化反応が起こり易いという。すなわち、鉄由来のトランスフェリン、フェリチン、そして銅由来のセルロプラスミンの代謝を確認すべきであった。

本研究のメインであるGAP比は、ラボラトリーテストとしてSampled Studiesすることで得られ、特にリウマチ寛解<sup>12)</sup>に向けての一助になるべく、測定意義の確立が必要となる。また、糖尿病マーカーであるHOMA-Rと同様に検査サイドで得られる病態情報でもあり、ラボラトリーアプローチの余地を残している。

## V. 結語

RA検査マーカーレベルについてRA患者群を対象に検討した。

特に、RA患者は、高率に酸化ストレス状態に陥っていることから、酸化ストレス度をSampled Studiesした。

抗酸化能/酸化能比（GAP比）をもって、6.0未満を酸化ストレス状態とすると、男性6名38%、女性11名46%が該当した。また、GAP比は内因性抗酸化物質（アルブミン、尿酸、ビリルビン）と有意に相関していた。

## 参考文献

- 1) 高林 克己: リウマチの診療が変わった. 治療, 94(2): 188-192, 2012.
- 2) 泉 啓介, 竹内 勤: 欧米のリウマチ診療. ガイドラインとTreat to Target. 治療, 94(2): 194-204, 2012.
- 3) 今里 孝宏, 高島 宏行, 植木 幸孝: 関節リウマチ患者における血清MMP-3の臨床的検討. 九州リウマチ, 23(1): 39-47, 2003.
- 4) 前畑 英介, 豊蔵 康博, 鶴崎 美徳, 鈴木 郁功, 谷山 松雄, 今里 孝宏, 石田 紀子, 柴 輝男, 矢野 正生, 井越 尚子, 田中 明, 下村 弘治, 岸川 直哉, 黒田 直敬, 足立 哲夫, 工藤 直英子, 酒井 香江, 高橋 なを子: 健診受診者の血清ストレス指標の工夫: GAP (抗酸化ギャップ) 比によるメタボリックシンドロームの待ち状態の病態把握検査. 医学と生物学, 153(12): 611-618, 2009.
- 5) 井上 正康編著: 活性酸素と病態 (疾患モデルからベッドサイドへ). p20, 学会出版センター, (1992)
- 6) 浦山 修 他: 臨床検査学講座 臨床化学検査学, 第3版. p159, 医歯薬出版, (2010)
- 7) 高永 鎬, 高橋 素子: ストレス応答による誘導. アポトーシスがわかる (医学実験シリーズ), p42-48, 羊土社, (2004)
- 8) 山門 実: 健やかな血管とともに, 健やかな老化を—生活習慣病は活性酸素病—. 日本人間ドック, 24(Suppl): 7-12, 2010.
- 9) 岸本 鴨将: 関節リウマチにおける臨床的寛解をどのように評価するか. 分子リウマチ治療, 3(3): 117-121, 2010.
- 10) Inoue E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N: Comparison of Disease Activity Score (DAS)28-erythrocyte sedimentation rate and DAS28-C-reactive protein threshold values. Ann Rheum Dis 2007, 66: 407-409, 2006.
- 11) 中野 稔: セルロプラスミン, 活性酸素と病態(井上 正康編著). p182-192, 学会出版センター, (1992)
- 12) 田中 良哉: 関節リウマチ治療の最終ゴール, 真の寛解とは?, Pharma Medica, 28(3): 9-14, 2010.