

免疫血清部門

尿一般部門

病理部門

細胞診部門

血液一般部門

生化学部門

先天性代謝異常部門

細菌部門



MMP-3(マトリックスメタロプロテイナーゼ-3)の有用性

～関節リウマチにおける臨床的意義を中心に～

検査科生化学係

はじめに

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : 以下 RA) は、慢性の炎症性疾患であり、免疫異常により主に関節滑膜に炎症を起こす難治性の自己免疫疾患です。この関節炎が持続することで関節痛や関節軟骨の破壊が進み、最終的には関節に変形が生じ機能障害を引き起こします。

今回ご紹介するマトリックスメタロプロテイナーゼ-3 (以下 MMP-3) 検査は、RA の病態把握や予後予測さらには治療効果判定においても非常に有用な検査となっています。

1. マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)の概要

生体内の組織は細胞と細胞外マトリックスから構成されています。細胞外マトリックスは組織の構造や機能を調節・維持しています。

マトリックスメタロプロテイナーゼ (以下 MMP) は細胞外マトリックスを分解するプロテアーゼ (= 蛋白分解酵素) の総称でヒトでは約20種あまりの分子種が知られています。

MMP は非活性な前駆体 (pro 型 MMP) として放出されたのち、細胞外で活性化され組織の分解に関与しています。この酵素は生物の代謝、分化、組織形成と修復、細胞移動などに重要な役割を果たしています。また、生体内には MMP の働きを阻害・抑制する成分の TIMP (= Tissue Inhibitor of Metalloproteinase) が存在し、過剰に MMP が産生されることによる細胞破壊の亢進を防いでいます。

MMP は、がん細胞の浸潤転移、関節疾患や呼吸・循環器疾患での組織破壊などに中心的な役割を果たしています。これは、がん細胞などによる MMP の過剰発現や内因性の MMP 阻害物質である TIMP とのバランスの破綻によるものが原因であると考えられています。

2. 関節リウマチにおけるMMP-3産生機序とその動態

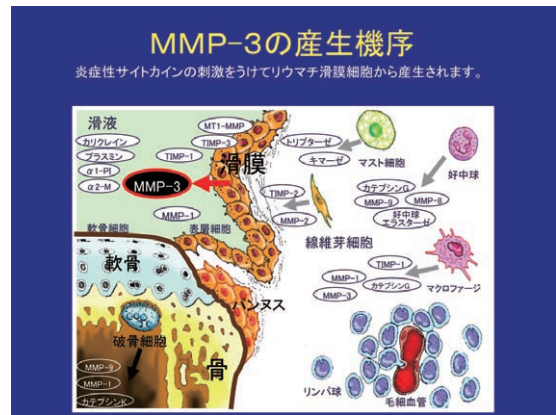
関節の軟骨は、軟骨細胞と軟骨細胞から分泌された細胞外マトリックスから構成されています。細胞外マトリックスはコラーゲン、プロテオグリカン、ラミニンなどが3次的に結合し、関節軟骨の弾性や粘度を維持・調節しています。

RA は慢性の全身性炎症性疾患であり、関節において持続する滑膜炎がその主たる病態とされています。炎症を生じた部位にはマクロファージやリンパ球、好中球、マストセルなどが集まり、これらの細胞が様々なサイトカイン (TNF- α 、IL-6など) やプロテアーゼ類を分泌します。MMP-3は上記で述べた MMP のうちの1つで、滑膜表層細胞で産生され直接

的に軟骨の破壊を行うと共に、他の軟骨・骨破壊酵素を活性化するなど軟骨破壊のキーエンザイムと考えられています。(図1参照)

RAが進行し滑膜が増殖するとMMP-3の産生も増加し、軟骨の破壊や骨破壊酵素の活性化に拍車がかかります。RA患者の滑膜表層細胞で大量に生産されたMMP-3は、関節液中に貯留したのち血管やリンパ管を經由して血中に移行します。つまり、MMP-3の血中濃度は関節滑膜の病態を反映していると言えます。MMP-3の測定は関節の病態を定量的に評価し得る指標として臨床的に非常に有用です。

図1

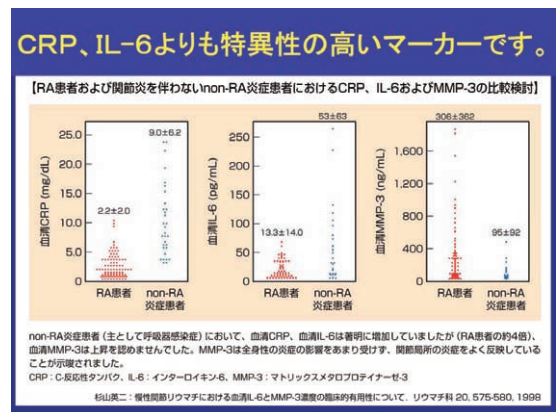


3. 関節リウマチにおけるMMP-3の臨床的意義

①関節局所の活動性(炎症度合)を反映します

滑膜炎が増殖すれば滑膜から産生されるMMP-3も増加するため、MMP-3の測定は現時点での滑膜炎や関節の病態評価に有用です。図2はRA患者と関節炎を伴わないnon-RA炎症患者でCRP、IL-6、MMP-3の3つの炎症マーカーを比較したものです。その結果、CRPとIL-6はnon-RA炎症患者群でも明らかな上昇が確認されましたが、MMP-3は上昇を認めませんでした。したがって、CRPやIL-6が全身の炎症状態を反映しているのに対して、MMP-3は滑膜炎を主とした関節局所の炎症状態を特異的に反映していることが確認できました。

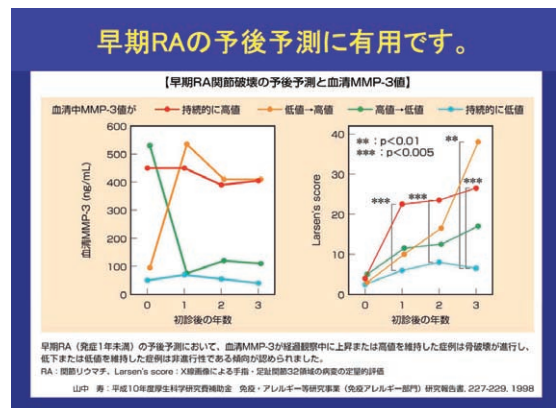
図2



②関節破壊の予後予測因子として有用です

発症1年以内の早期RA患者を対象とした予後予測の検討によりますと、結果観察中に血清MMP-3が上昇または高値持続例ではX線上の骨破壊所見の進行が速いものが多く、逆に低下または低値持続例では、非進行性か進行がゆっくりであったことが確認されています。(図3参照)

図3



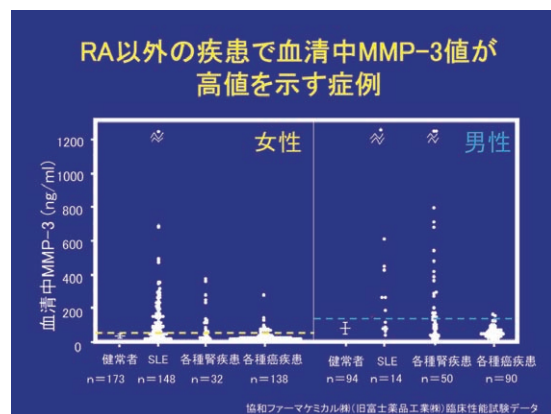
③治療の効果判定に有用です

薬物治療を開始して定期的に経過観察を行う場合、MMP-3は関節の病態をダイレクトに反映するため治療効果の判定に有用です。メトトレキサート（MTX）のように滑膜の増殖を強く抑制する薬や生物学的製剤による抗サイトカイン療法においては治療効果が上がればMMP-3濃度が低下することが報告されています。しかし、一般の抗リウマチ薬や非ステロイド抗炎症薬ではあまり測定値は低下せず、副腎皮質ステロイド投与の場合は測定値が上昇した症例も報告されているなど治療効果の判定には注意が必要です。

④RAの補助診断として有用です

血清中MMP-3は、膠原病特にSLEや糸球体腎炎等の腎疾患、また、がん症例でもまれに高値を示す場合があります（図4参照）。したがって、MMP-3単独高値のRA診断における有用性は低いとされています。RAの診断には疾患特異性の高い抗CCP抗体が最も有用とされています。MMP-3は補助的にこれらと一緒に検査することにより診断効率が上昇するものと考えられています。

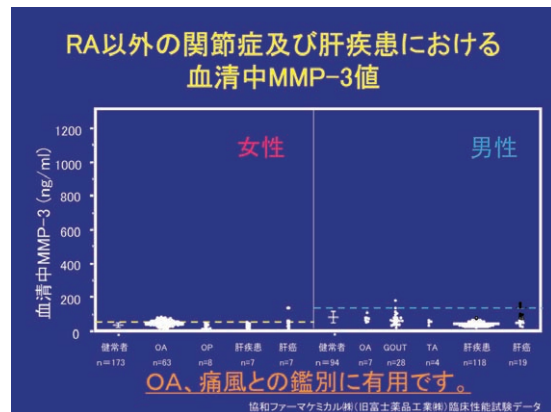
図4



⑤RAとRA以外の関節炎との鑑別に有用です

図5はRA以外の関節症および肝疾患についてMMP-3値が上昇するか否かを検討した結果です。RAのマーカであるリウマチ因子（以下RF）で肝疾患に対して偽陽性反応が起こりやすいため肝疾患も検討に加えています。その結果、RA以外で関節炎を伴う変形性関節症（OA）や痛風（GOUT）、外傷性関節炎（TA）では、血清MMP-3はほとんど上昇しませんでした。骨粗しょう症（OP）においても同様でした。また、肝疾患で非特異的に上昇することが多いRFに対して、MMP-3は肝疾患においてもほぼ基準範囲内におさまっていました。

図5



以上の結果より、特にRAとRA以外の炎症性関節疾患との鑑別に有用であることがわかります。

以上の結果より、特にRAとRA以外の炎症性関節疾患との鑑別に有用であることがわかります。

MMP-3は滑膜増殖を反映することからRAの病態を直接的に反映します。CRPより変動は緩徐ですが、疾患活動性が高くなれば上昇し、治療により改善すれば低下します。CRPが正常化してもMMP-3高値が持続する場合は滑膜炎が残存している可能性があり、それらの症例では一部で骨破壊が進行するものが多いことが確認されています。治療経過中にCRPと組み合わせて測定することで、疾患活動性の確認と感染症などの合併症の鑑別に役立ちます。このようにMMP-3をCRPや他の炎症マーカーとともに測定することで、詳細な疾患活動性の評価が可能となりますので毎回の受診時に測定し経過を追っていくことが大切です。

4. 検査のご案内

検査項目	検査方法	基準範囲	検体量	容器	所要日数	保険点数
MMP-3	LTIA	M 36.9～121.0ng/mL F 17.3～59.7ng/mL	血液 3.0mL	X (生化学検査全般)	1～2日	144点

※リウマチ因子（RF）定量、IgG型リウマチ因子、C₁q結合免疫複合体、C₃d結合免疫複合体およびモノクローナルRF結合免疫複合体ならびに、抗ガラクトース欠損IgG抗体およびMMP-3のうち3項目以上を併せて実施した場合には、主たるもの2つに限り算定します。

おわりに

MMP-3は3月31日より外注委託検査から検査センター所内検査へと移行いたしました。結果報告の日数も短縮され、利便性も大きく改善しています。

今後も正確で迅速な検査結果ができるよう検査室一同努めてまいりますので、よろしくお願い致します。

参考資料：

1. 山下由紀子, 会報58号掲載 関節リウマチと検査 MMP-3の臨床的意義を中心に, 国立病院臨床検査技師協会ホームページ (<http://kokurinkyo.jp/gaku/gakujyutu.htm>)
2. 和田攻, 大久保昭行 ほか 編, 臨床検査ガイド 2011～2012—これだけは必要な検査のすすめかた・データのよみかた, 文光堂, 2011
3. MMP-3 研修用資料, 積水メディカル株式会社

担当：安成 幸子(生化学係)
文責：亀石 猛(検査科技師長)
石田 啓(臨床部長)

《予告》

次回の検査室発記事は、先天性代謝異常部門から「先天性代謝異常症マススクリーニング～正しい血液濾紙への採血と管理方法～」をお届けいたします。