

乾癬性関節炎の病勢、重症度のバイオマーカーおよび
スクリーニングツールとしての
matrix metalloproteinase-3 の有用性の検討

千々和 智佳

帝京大学医学部皮膚科学講座

Key words : psoriasis, psoriatic arthritis, matrix metalloproteinase-3 ,inflammation marker

乾癬、乾癬性関節炎、MMP-3、炎症性マーカー

背景・目的： psoriatic arthritis (PsA) におけるバイオマーカーとしての Matrix metalloproteinase-3 (以下 MMP-3) の意義の検討は日本人ではほとんど行われていない。本研究では、日本人 PsA の皮疹の病勢、重症度のバイオマーカー、および関節炎のスクリーニングツールとして MMP-3 が有用かどうかを検討した。

対象・方法： 2015 年 4 月から 2018 年 9 月までに帝京大学医学部附属病院皮膚科を受診し、PsA、psoriasis vulgaris (PsV)、generalized pustular psoriasis (GPP) のいずれかに診断された患者を対象とした。

PsV、PsA、GPP における、末梢血の MMP-3 値、炎症マーカーを測定し、病型間で有意差があるか解析した。また、治療開始前の末梢血の MMP-3 値、炎症マーカーを測定し、皮疹の重症度や関節炎の重症度との相関関係を解析した。さらに、治療開始前、治療開始 3 ヶ月後、6 ヶ月後の血清 MMP-3 値を経時的に測

定し、治療に伴う変化や皮疹の重症度との相関関係を解析した。

結果：血清 MMP-3 値、炎症マーカーは各病型間で有意な差はみられなかった。PsA における血清 MMP-3 値と DAS28-CRP、血清 MMP-3 値と PASI に相関はなかった。また、治療開始前と比較し治療開始 6 ヶ月後の血清 MMP-3 値は有意に低下していた

結論：今回研究した血清 MMP-3 値、各炎症マーカーの中では、PsA のスクリーニングツールとなり得るマーカーはなかった。また、血清 MMP-3 値が PsA の関節炎の重症度や皮疹の重症度のマーカーとなるとの結果は得られなかった。しかし、PsA において血清 MMP-3 値は治療に伴う減少を認め、血清 MMP-3 値が PsA の疾患活動性のバイオマーカーになる可能性が示唆された。

はじめに

乾癬とは、全身に多発する境界明瞭な紅斑と厚い鱗屑を特徴とする慢性の炎症性皮膚疾患である¹⁾。病因としては、多因子遺伝、ストレスや薬剤、感染症、外傷などの環境要因、免疫学的異常、表皮角化細胞の分化・増殖異常などが指摘されている^{1) 2)}。**発症年齢は20～50歳代に多く、男女比は2：1である。**欧米では人口の2～3%に乾癬がみられるが、国内ではその約10分の1の0.2～0.3%でみられる³⁾。

乾癬性関節炎 (Psoriatic arthritis: PsA) は乾癬に伴う関節炎である。PsAはリウマトイド因子や抗環状シトルリン化ペプチド (CCP) 抗体が陰性で体軸関節、末梢関節、付着部に炎症を生じる疾患概念である脊椎関節炎 (Spondyloarthritis) の一つとして認知されるようになってきている。最近の疫学調査では、乾癬患者の**1.9～15.3%**がPsAと診断されているとの報告がある^{4) 5) 6) 7)}。また

PsAであっても、PsAの診断に至っていない乾癬患者も多いと考えられている。Matrix metalloproteinase-3（以下 MMP-3）は炎症性のサイトカインの刺激を受けて、関節滑膜細胞や、軟骨細胞から産生されるタンパク分解酵素で、関節軟骨破壊に関与しており、関節破壊の指標として有用である⁸⁾。関節リウマチ領域においては、疾患活動性の有用な補助的マーカーとしてすでに使用されている。一方、PsAにおけるバイオマーカーとしてのMMP-3の意義の検討も行われてはいるものの、主に海外での小規模な患者群を対象とした検討であり、日本人ではほとんど行われていない⁹⁾¹⁰⁾。

本研究では、日本人PsAの皮疹の病勢、重症度のバイオマーカー、および関節炎のスクリーニングツールとしてMMP-3が有用かどうかを検討した。尋常性乾癬（Psoriasis vulgaris：PsV）、膿疱性乾癬（Generalized pustular psoriasis：GPP）における皮疹の病

勢、重症度マーカーとして MMP-3 が有用であるかも検討した。

方法

1) 対象

2015 年 4 月から 2018 年 9 月までに帝京大学医学部附属病院皮膚科を受診し、病歴、臨床症状、組織学的所見等から PsA、PsV、GPP のいずれかに診断された患者を対象とした。

また、コントロール群として、PsA 以外の疾患で CRP 値が高値と予測される疾患の患者（本研究では、本講座で比較的症例を集めやすい蜂窩織炎とした）も対象とした。この研究は帝京大学倫理委員会の承認を受けている（「帝医倫 18-190 号」承認済み）。

乾癬の皮疹の重症度は psoriasis area and severity index（以下 PASI）を診察時に評価した。関節炎の重症度は Disease activity score 28-CRP（以下 DAS28-CRP）を診察時に評価した。尚、本来 DAS28 は関節リウマチの疾患活動性の評価方法として使用されるもので

ある。

P s V、P s A、G P P における、末梢血の M M P-3 値、白血球数、好中球数、血小板数、C R P 値、赤血球沈降速度を測定し、病型間で有意差があるか解析した。また、治療開始前の末梢血の M M P-3 値、白血球数、好中球数、血小板数、C R P 値、赤血球沈降速度を測定し、皮疹の重症度や関節炎の重症度との相関関係を解析した。さらに、M M P-3 値を経時的に測定できた患者 12 名について、治療開始前、治療開始 3 ヶ月後、6 ヶ月後の血清 M M P-3 値を経時的に測定し、治療に伴う変化や、皮疹の重症度や関節炎の重症度との相関関係を解析した。治療としては、12 名とも生物学的製剤（T N F 阻害薬、I L-12/23 阻害薬、I L-17 阻害薬のいずれか）の投与を行い、うち 2 名はステロイドと活性型ビタミン D3 混合軟膏を併用していた。12 名とも関節症状に対しての治療は当院で開始した。

2) 統計学的解析

各炎症マーカーについて、病型間で有意差があるか検討した。3群間の比較には Steel-Dwass 検定を用いた。各項目の相関関係の検討においては Spearman の順位相関係数を用いた。治療開始前と治療開始3ヶ月後、治療開始前と治療開始6ヶ月後の血清 MMP-3 値の変化に有意差があるか検討した。対応のある連続変数の比較には Wilcoxon 符号付順位検定を用いた。 $P < 0.05$ を有意差ありとし、解析は JMP Pro 13 を用いた。

結果

対象となった PsA 患者は 33 名（男性 21 名、女性 12 名、平均年齢 51.2 歳）、PsV 患者は 37 名（男性 22 名、女性 15 名、平均年齢 55.6 歳）、GPP 患者は 17 名（男性 11 名、女性 6 名、平均年齢 58.4 歳）であった（表 1）。

1. 血清 MMP-3 値と各炎症マーカーの病型間の比較

各病型における血清 MMP-3 値と各炎症マーカーの中央値を示す（表 1、図 1）。図 1 に示すように、血清 MMP-3 値は各病型間で有意な差はみられなかったが、PsA では PsV と比較して高い傾向にあった。また、各炎症マーカーにおいては、PsV や GPP と比較して PsA で有意に高値になる検査値はなかった。白血球数は、PsV と比較して GPP で有意に高値だった。また、好中球数と血清 CRP 値は、PsA と PsV と比較して GPP で有意に高値だった。

2. PsA における、血清 MMP-3 値と DAS28-CRP、血清 MMP-3 値と PASI の相関関係

PsA における血清 MMP-3 値と DAS28-CRP の相関関係、血清 MMP-3 値と PASI の相関関係を示す（図 2A、B）。いずれも $P > 0.05$ であり、相関はなかった。

3. PsV、GPP における、血清 MMP-3 値と PASI の相関関係

P s V と G P P に お け る 血 清 M M P - 3 値 と P A S I の 相 関 関 係 を 示 す (図 2 C 、 D) 。 P s V で は 血 清 M M P - 3 値 と P A S I に 弱 い 正 の 相 関 が あ っ た ($r = 0.3534$ 、 $p = 0.0319$) 。 G P P で は 血 清 M M P - 3 値 と P A S I に 正 の 相 関 が あ っ た ($r = 0.4844$ 、 $p = 0.0488$) 。

4 . P s A 、 P s V 、 G P P に お け る 、 血 清 M M P - 3 値 と 各 炎 症 マ ー カ ー の 相 関 関 係

P s A に お け る 血 清 M M P - 3 値 と 各 炎 症 マ ー カ ー の 相 関 関 係 を 示 す (図 3) 。 血 清 M M P - 3 値 と 好 中 球 数 に は 正 の 相 関 が あ っ た ($r = 0.5789$ 、 $p = 0.0004$) 。 血 清 M M P - 3 値 と 血 清 C R P 値 に は や や 強 い 正 の 相 関 が あ っ た ($r = 0.6605$ 、 $p = 0.001$) 。 血 清 M M P - 3 値 と 赤 血 球 沈 降 速 度 に は 弱 い 正 の 相 関 が あ っ た ($r = 0.3548$ 、 $p = 0.0428$) 。 白 血 球 数 、 血 小 板 数 は 血 清 M M P - 3 値 と の 相 関 は な っ た 。

P s V に お け る 血 清 M M P - 3 値 と 各 炎 症 マ ー カ ー の 相 関 関 係 を 示 す (図 4) 。 血 清 M M P - 3 値 と

白血球数には弱い正の相関があった ($r = 0.3434$ 、 $p = 0.0375$)。血清 MMP-3 値と好中球数には弱い正の相関があった ($r = 0.3896$ 、 $p = 0.0171$)。血小板数、血清 CRP 値、赤血球沈降速度は血清 MMP-3 値と相関はなかった。

GPP における血清 MMP-3 値と各炎症マーカーの相関関係を示す(図 5)。いずれも $p > 0.05$ であり、血清 MMP-3 値と相関のある炎症マーカーはなかった。

また、PsA 以外の疾患(本研究では蜂窩織炎)における血清 MMP-3 値と血清 CRP 値の相関はなかった(図 6)。

5. PsA における、血清 MMP-3 値の治療に伴う推移

治療開始前、治療開始 3 ヶ月後、治療開始 6 ヶ月後の血清 MMP-3 値を示す(表 2、図 7A)。

治療開始前の血清 MMP-3 値の中央値は 91.5、治療開始 3 ヶ月後では 76.7、治療開始 6 ヶ月後では 63.3 であった。治療開始前と比較し

治療開始 6 ヶ月後の血清 MMP-3 値は有意に低下していた ($p = 0.003$)。

治療開始前、治療開始 3 ヶ月後、治療開始 6 ヶ月後の血清 MMP-3 値と PASI、DAS28-CRP を示す (表 2)。PASI の変化率と血清 MMP-3 値の変化率の相関関係を示す (図 7B、C)。治療開始 3 ヶ月後、治療開始 6 ヶ月後ともに、血清 MMP-3 値の変化率は、PASI の変化率との相関関係はなかった。DAS28-CRP の変化率と血清 MMP-3 値の変化率の相関関係を示す (図 7D、E)。治療開始 3 ヶ月後、治療開始 6 ヶ月後ともに、血清 MMP-3 値の変化率は、DAS28-CRP の変化率との相関関係はなかった。

考 察

本研究では、PsV や GPP と比較して PsA で有意に高値になる検査値はなく、PsA のスクリーニングツールとなりえるマーカーは見いだせなかった。しかし、PsV と比較して PsA で血清 MMP-3 値が有意に高値だったという報告

もある⁹⁾。PsA患者のほとんどは皮疹が先行するため、PsVの中にPsAに移行する以前の不顕性のPsAが存在することもあると想定される¹¹⁾。このため、今後PsVに対する前向きな検討をする必要がある。

また、PsAにおいて、血清MMP-3値とDAS28-CRP、血清MMP-3値とPASISコアは相関がなかった。本研究では、PsAにおいて血清MMP-3値が関節炎の重症度や皮疹の重症度を示すマーカーとなるとは言えなかった。一方、PsV、GPPにおいて、血清MMP-3値とPASISコアは相関があった。PsVやGPPでは、血清MMP-3が皮疹の重症度を示すマーカーとなる可能性が示唆された。

PsAにおける、血清MMP-3値と各炎症マーカーの相関関係に関しては、PsAにおいて、血清MMP-3値は血清CRP値、好中球数、赤血球沈降速度と相関があった。一方、PsVでは、血清MMP-3値は白血球数、好中球数と相関があった。GPPでは血清MMP-3値と相関のある

炎症マーカーはなかった。乾癬以外の疾患（本研究では蜂窩織炎）において血清 MMP-3 値と血清 CRP 値は相関がなかった。PsA において特に血清 MMP-3 値と相関の強い血清 CRP 値は、PsA でのみ相関があった。以上より、血清 MMP-3 値は PsA における炎症を反映する可能性が示唆された。

PsA における、血清 MMP-3 値の治療に伴う推移に関しては、PsA において治療に伴い血清 MMP-3 値が減少したとの報告がある¹⁰⁾。また、DAS28-CRP の変化率と血清 MMP-3 値の変化率が相関したとの報告もある¹⁰⁾。本研究でも、PsA において、血清 MMP-3 値は治療に伴う減少を認めた。しかし、血清 MMP-3 値の変化率と PASI の変化率とは相関がなかった。また、血清 MMP-3 値の変化率と DAS28-CRP の変化率とは相関がなかった。PASI については、そもそも PASI は皮膚症状の評価尺度であり関節症状は加味されていないスコアであるため、相関がなかったと考えられる。また、PASI

が 0 点 に 達 し て い る 症 例 が 多 く (全 12 例 中 、
治 療 開 始 3 ヶ 月 で は 5 例 、 6 ヶ 月 で は 7 例) 、
こ れ ら の 変 化 率 が 全 て -100% と し て 計 上 さ れ
た こ と も 無 相 関 の 理 由 と 考 え ら れ る 。 今 後 、
治 療 開 始 3 ヶ 月 後 よ り 早 期 で の P A S I と 血 清
M M P - 3 値 の 変 化 率 の 相 関 関 係 を 検 討 す る 必 要
が あ る 。 D A S 2 8 - C R P に つ い て は 、 本 研 究 で 相
関 が な か っ た 理 由 は 判 然 と し な い が 、 今 後 N
数 を 増 や し て の 検 討 も 有 効 と 考 え ら れ る 。 以
上 か ら 、 本 研 究 で も 、 P s A に お い て 血 清 M M P -
3 値 が 疾 患 活 動 性 の バ イ オ マ ー カ ー に な る 可
能 性 が 示 唆 さ れ た 。

今 回 研 究 し た 血 清 M M P - 3 値 、 各 炎 症 マ ー カ
ー の 中 で は 、 P s A の ス ク リ ー ニ ン グ ツ ー ル と
な り 得 る マ ー カ ー は な か っ た 。 今 後 P s V に 対
す る 前 向 き の 検 討 を す る 必 要 が あ る 。 ま た 、
血 清 M M P - 3 値 が P s A の 関 節 炎 の 重 症 度 や 皮 疹
の 重 症 度 の マ ー カ ー と な る と の 結 果 は 得 ら れ
な か っ た 。 し か し 、 P s A に お い て 血 清 M M P - 3 値
は 治 療 に 伴 う 減 少 を 認 め 、 血 清 M M P - 3 値 が P s A

の疾患活動性のバイオマーカーになる可能性が示唆された。また、血清 MMP-3 値は PsA における炎症を反映する可能性が示唆された。PsV、GPP においては、血清 MMP-3 が皮疹の重症度を示すマーカーとなる可能性が示唆された。

謝 辞： 稿を終えるにあたり、ご指導とご校閲を賜りました帝京大学医学部皮膚科学講座の多田弥生教授に心より謝意を表します。また、直接ご指導頂きました帝京大学医学部皮膚科学教室の鎌田昌洋准教授に深謝致します。データの収集などに関する御協力を頂きました、帝京大学医学部皮膚科学講座講座員の先生方に心からの御礼を申し上げます。

参考文献

- 1) Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361: 496-503.
- 2) Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 263-71.
- 3) Kawada A, Tezuka T, Nakamizo Y, et al. A survey of psoriasis patients in Japan from 1982 to 2001. *J Dermatol Sci* 2003; 31: 59-64.
- 4) Ohara Y, Kishimoto M, Takizawa N, et al. Prevalence and Clinical Characteristics of Psoriatic Arthritis in Japan. *J Rheumatol.* 2015;42:1439-42.
- 5) Kubota K, Kamijima Y, Sato T, et al. Epidemiology of psoriasis and palmoplantar pustulosis: a nationwide study using the Japanese national claims database. *BMJ Open.* 2015; 5: e006450.
- 6) Yamamoto T, Ohtsuki M, Sano S, et al. Prevalence and current therapies of psoriatic arthritis in Japan: A survey by the Japanese Society of Psoriasis Research in 2016. *J Dermatol.* 2017;44:e121.
- 7) Yamamoto T, Ohtsuki M, Sano S, et al. Epidemiological analysis of psoriatic arthritis patients in Japan. *J Dermatol.* 2016;43:1193-6.
- 8) Yasuda T, Obara S. 関節リウマチにおける血清 MMP-3 値の臨床的意義. *臨床リウマチ* 2012;24:113-7
- 9) Chandran V, Cook RJ, Edwin J, et al. Soluble biomarkers differentiate patients with psoriatic arthritis from those with psoriasis without arthritis. *Rheumatology* 2010;49:1399-1405
- 10) van Kuijk AW, DeGroot J, Koeman RC, et al. Soluble Biomarkers of Cartilage and Bone Metabolism in Early Proof of Concept Trials in Psoriatic Arthritis: Effects of Adalimumab Versus Placebo. *PLoS One* 2010;5:e12556
- 11) Takata T, Takahashi A, Taniguchi Y, et al. Detection of asymptomatic enthesitis in psoriasis patients. *J Dermatol* 2016;43:650-4

表 1：各病型における血清 MMP-3 値と各炎症マーカーの中央値、四分位範囲を示す。

表 2：治療開始前、治療開始 3 ヶ月後、治療開始 6 ヶ月後の血清 MMP-3 値と PASI、DAS28-CRP の中央値、四分位範囲を示す。治療開始前と比較し治療開始 6 ヶ月後の血清 MMP-3 値は有意に低下していた。

図 1：各病型における血清 MMP-3 値と各炎症マーカーの平均値、中央値を示す。PsV や GPP と比較して PsA で有意に高値になる検査値はなかった。

図 2A、B：PsA における、血清 MMP-3 値と DAS28-CRP、血清 MMP-3 値と PASI の相関関係を示す。いずれも相関はなかった。C、D：PsV、GPP における、血清 MMP-3 値と PASI の相関関係を示す。PsV では血清 MMP-3 値と PASI に弱い正の相関があった。GPP では血清 MMP-3 値と PASI に正の相関があった。

図 3：PsA における、血清 MMP-3 値と各炎症マーカーの相関関係を示す。血清 MMP-3 値と好中球、血清 CRP 値、赤血球沈降速度には正の相関があった。

図 4：PsV における、血清 MMP-3 値と各炎症マーカーの相関関係を示す。血清 MMP-3 値と白血球数、好中球数には正の相関があった。

図 5：GPP における、血清 MMP-3 値と各炎症マーカーの相関関係を示す。いずれの炎症マ-

カーも血清 MMP-3 値と相関がなかった。

図 6 : PsA 以外の疾患（本研究では蜂窩織炎）での血清 MMP-3 値と血清 CRP 値の相関関係を示す。血清 MMP-3 値と血清 CRP 値に相関はなかった。

図 7 A : PsA における、治療開始前、治療開始 3 ヶ月後、治療開始 6 ヶ月後の血清 MMP-3 値を示す。治療開始前と比較し治療開始 6 ヶ月後の血清 MMP-3 値は有意に低下していた。B、C : PsA における、PASI の変化率と血清 MMP-3 値の変化率の相関関係を示す。治療開始 3 ヶ月後（B）、治療開始 6 ヶ月後（C）ともに、血清 MMP-3 値の変化率は、PASI の変化率と相関しなかった。D、E : PsA における、DAS28-CRP の変化率と血清 MMP-3 値の変化率の相関関係を示す。治療開始 3 ヶ月後（D）、治療開始 6 ヶ月後（E）ともに、血清 MMP-3 値の変化率は、DAS28-CRP の変化率と相関しなかった。

Background: Usefulness of serum matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) levels as a biomarker in psoriatic arthritis (PsA) has not been investigated in Japan. In this study, we investigated whether serum MMP-3 levels were useful as a biomarker of severity of eruption and arthritis in Japanese patients with PsA.

Methods: Patients who visited Department of Dermatology, Teikyo University Hospital from April 2015 to September 2018 and were diagnosed with PsA, psoriasis vulgaris (PsV) or generalized pustular psoriasis (GPP) were included in this study. We measured serum levels of MMP-3 and inflammatory markers in peripheral blood of patients with PsV, PsA or GPP and analyzed whether there were significant differences among disease types. In addition, we examined the correlation of serum MMP-3 levels with the severity of eruption and arthritis. Furthermore, we also measured serum MMP-3 levels at 3 months and 6 months after the initiation of treatment, and analyzed changes between before and after the treatment and those correlation with the severity of eruption in order to assess impact of the treatment on serum MMP-3 levels.

Results: No significant differences in serum levels of MMP-3 and inflammatory markers were observed among disease types. There were not significant correlations between serum MMP-3 levels and DAS28-CRP, MMP-3 or PASI scores in PsA. Serum MMP-3 levels significantly decreased at 6 months after the initiation of treatment compared with before treatment.

Conclusion: Our study indicated that serum MMP-3 levels did not reflect the severity of arthritis and eruption in PsA. However, serum MMP-3 levels decreased after treatment in PsA, suggesting that MMP-3 could be a biomarker of the disease activity and responsiveness for the treatment in each patient with PsA.

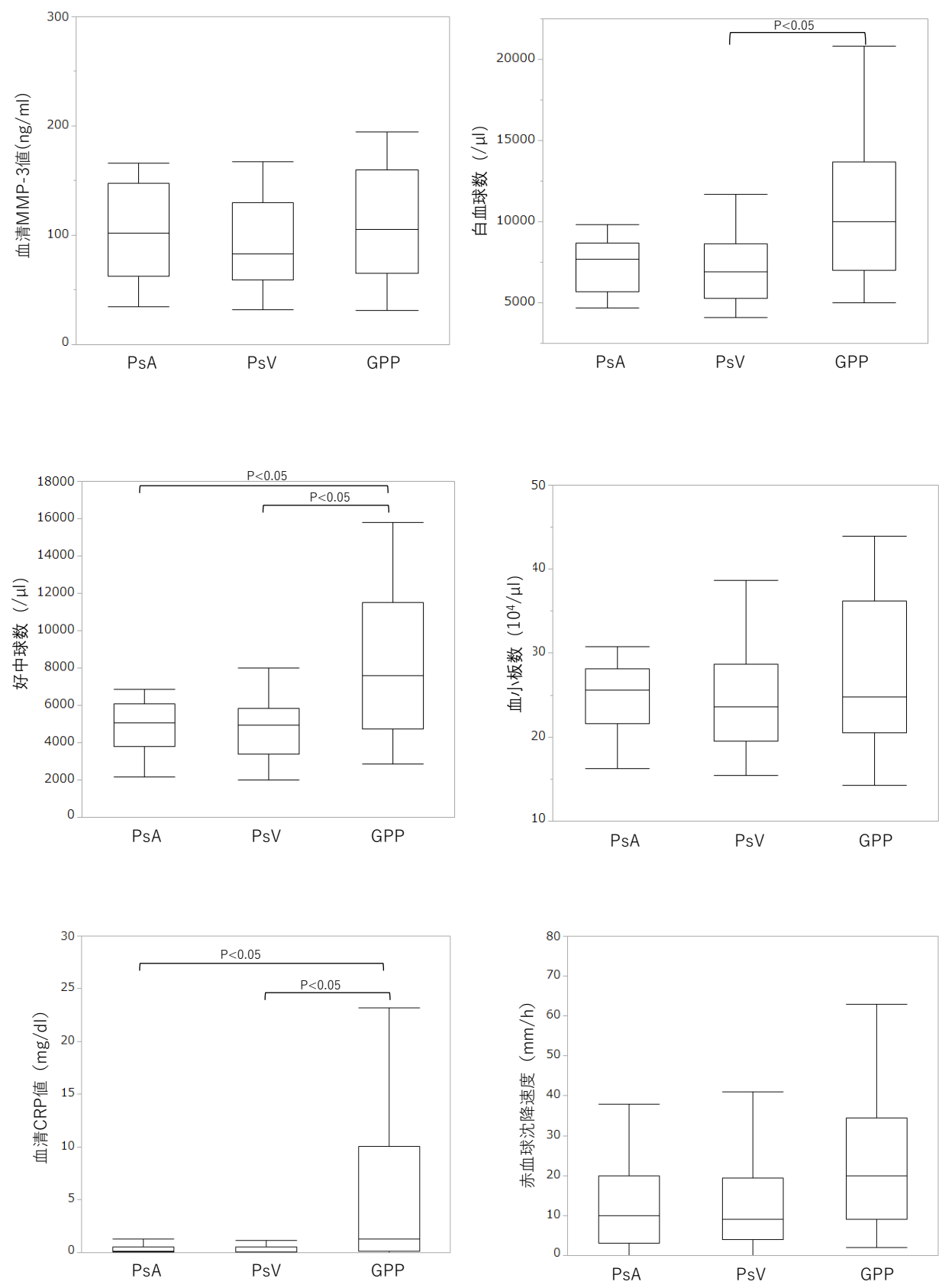
表1

	PsA(N=33) 中央値(四分位範囲)	PsV(N=37) 中央値(四分位範囲)	GPP(N=17) 中央値(四分位範囲)
年齢	51.2	55.6	58.4
男：女	21：12	22：15	11：6
血清MMP-3値 (M:36.9～121.0 F:17.3～ 59.7; ng/mL)	101.9(63.1-147.7)	83.3(60.8-125.6)	105.2(66.2-159.2)
白血球数 (35～90×10 ² /μl)	77.0(57.0-87.0)	69.0(53.0-85.0)	100.0(75.0-138.0)
好中球数 (14～54×10 ² /μl)	50.5(37.8-60.7)	49.2(34.1-57.8)	76.0(50.2-117.6)
血小板数 (15～35×10 ⁴ /μl)	25.6(21.6-28.0)	23.6(19.6-28.5)	24.8(21.3-37.2)
血清CRP値 (0～0.14mg/dl)	0.14(0.08-0.44)	0.07(0.05-0.45)	1.29(0.14-10.09)
赤血球沈降速度 (2～10mm/h)	10(3-19)	9(4-17)	20.0(10-35)

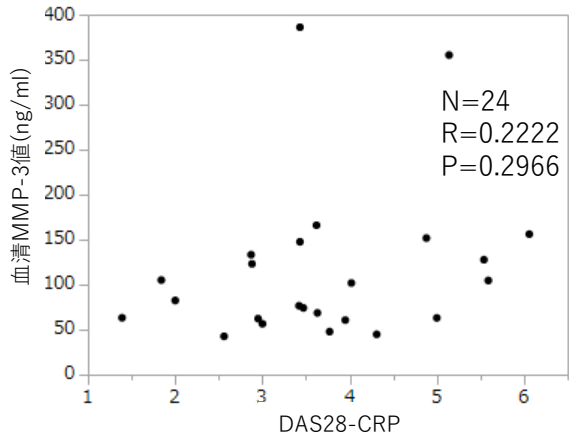
() 正常範囲

表2

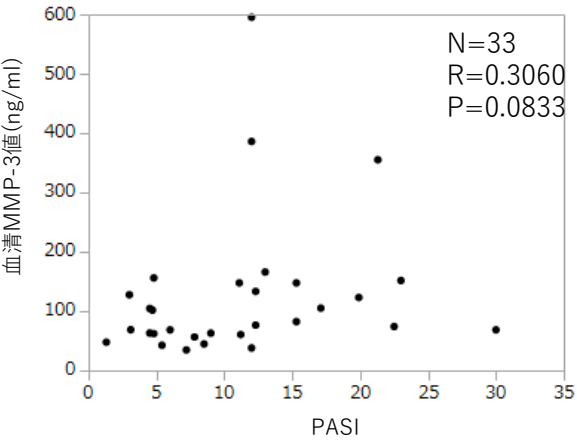
	治療開始前(N=12) 中央値(四分位範囲)	治療開始 3 ヶ月後(N=12) 中央値(四分位範囲)	治療開始 6 ヶ月後(N=12) 中央値(四分位範囲)
血清MMP-3値 (ng/ml)	91.5(63.6-126.1)	76.7(60.5-106.2)	63.3(52.1-99.3)
変化量		-19.2(-32.1- -10.2)	-23.9(-32.5- -13.9)
治療開始前と比較したときのP値		0.110	0.003
PASI	19.8(13.1-25.7)	1.1(0-3.1)	0(0-1.3)
DAS28-CRP	3.2(2.7-3.4)	2.3(2.0-2.7)	2.18(1.9-2.7)



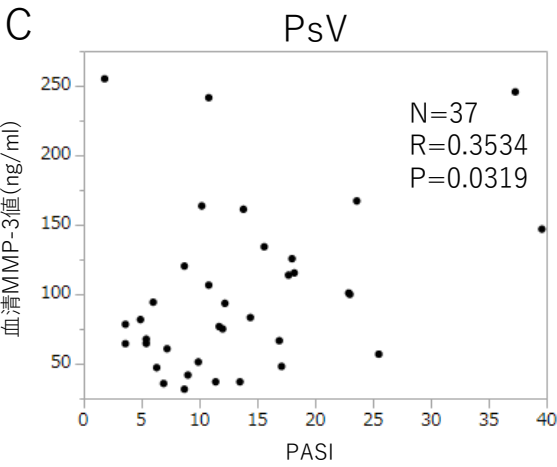
A



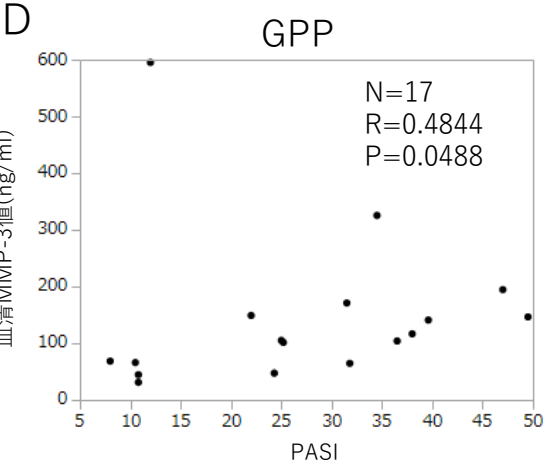
B

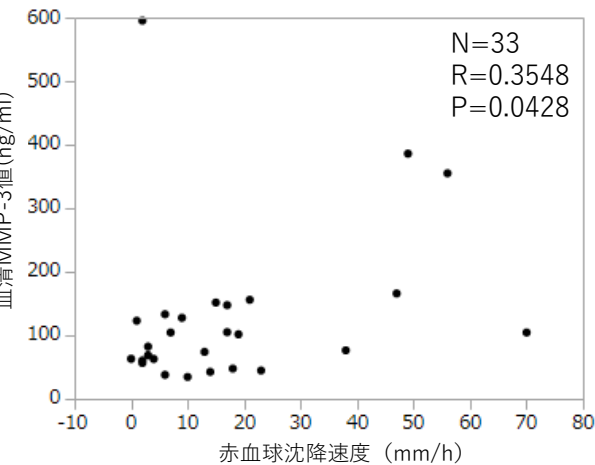
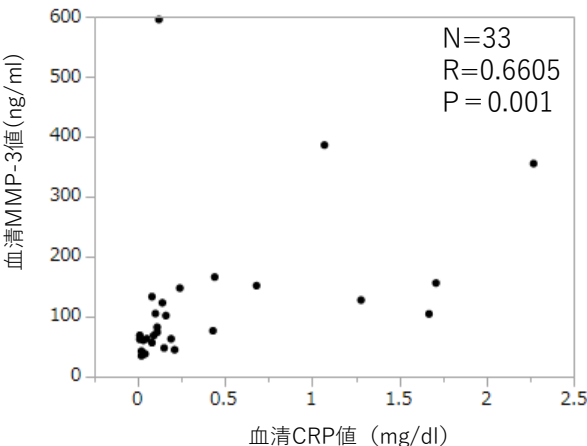
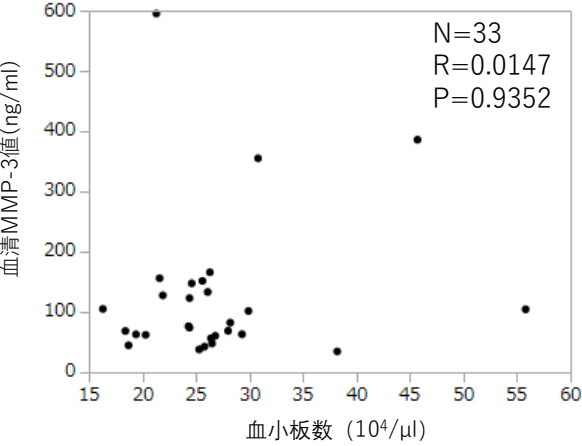
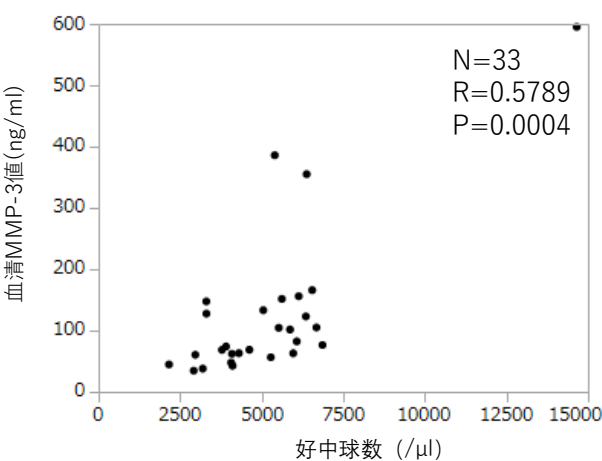
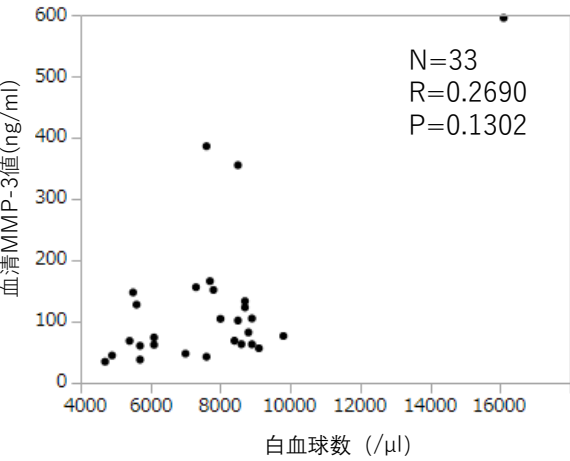


C



D





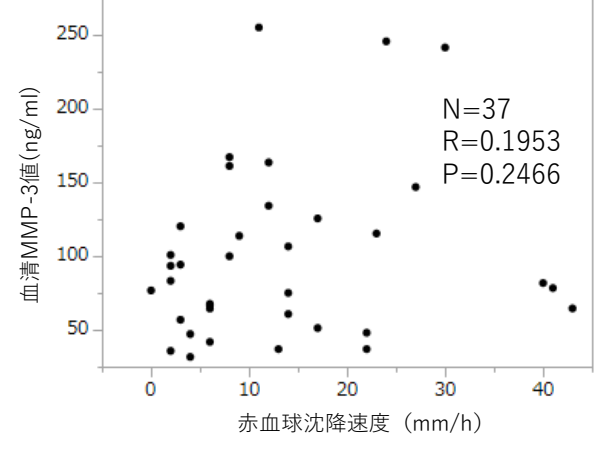
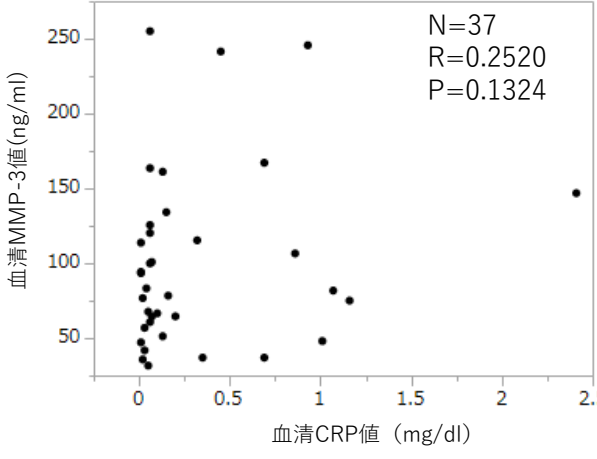
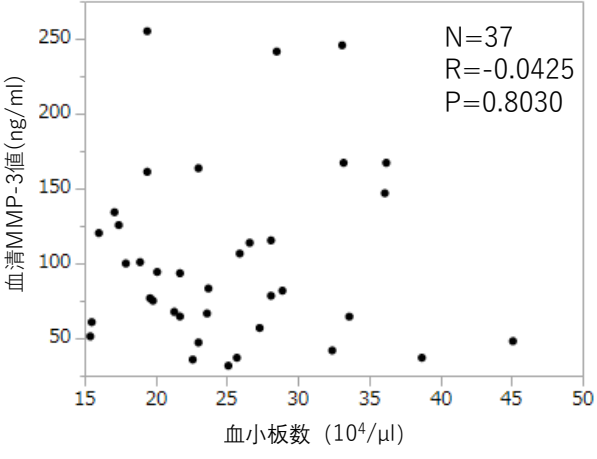
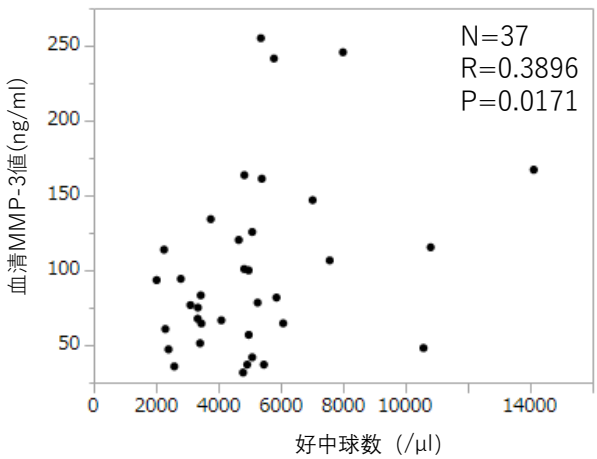
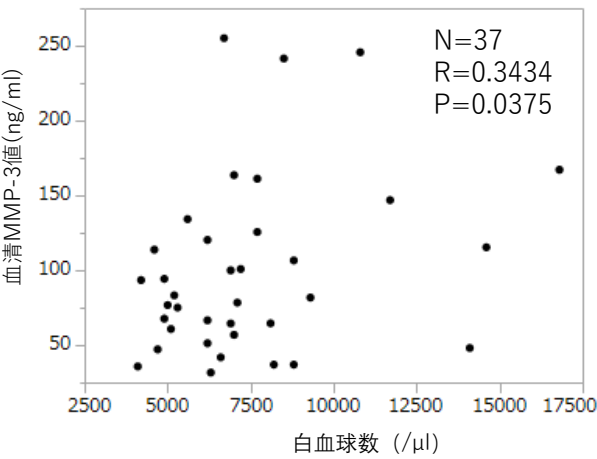


図5

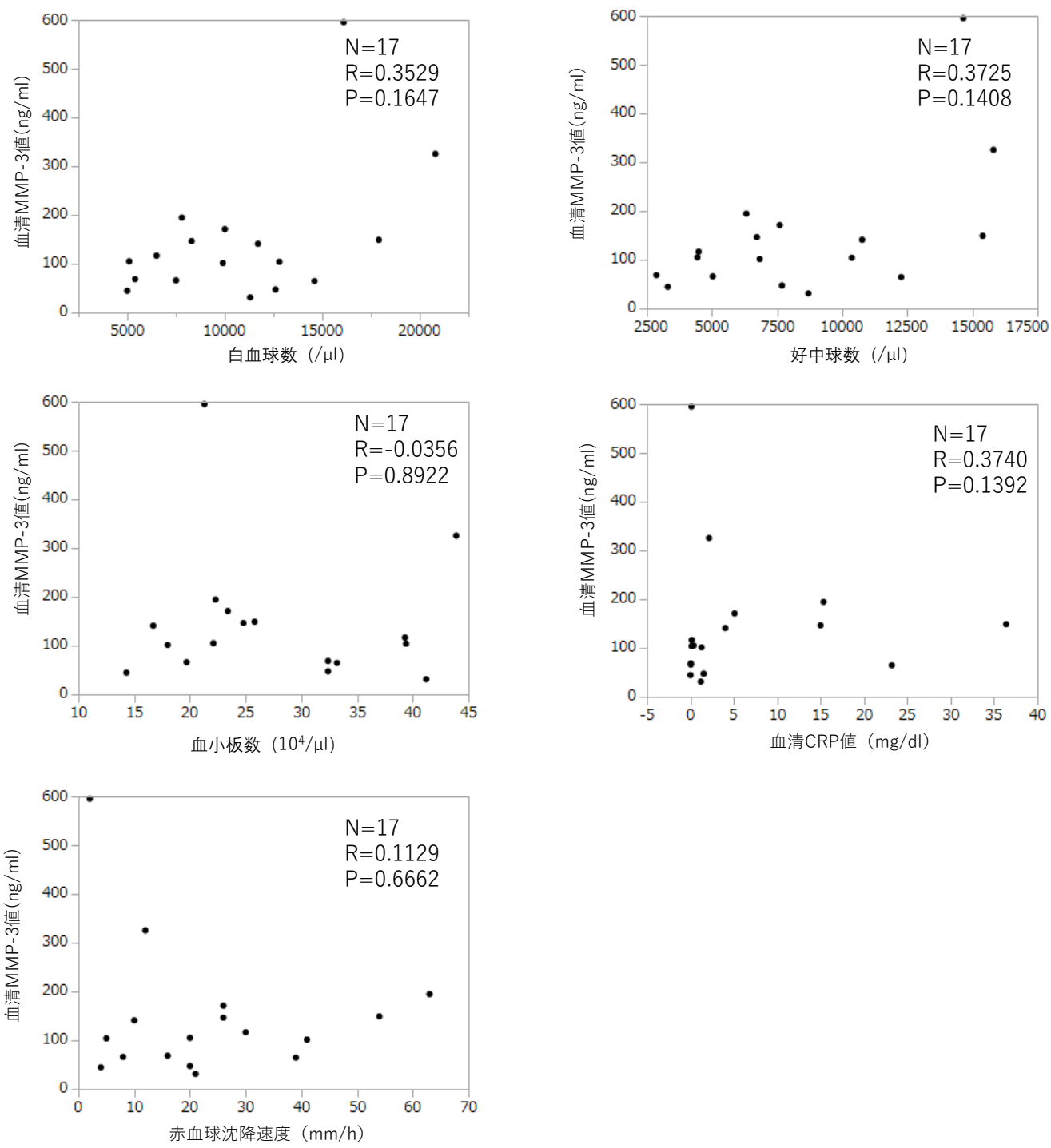


図6

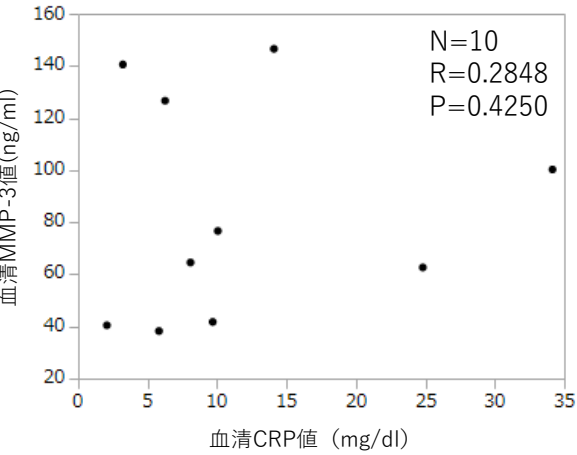
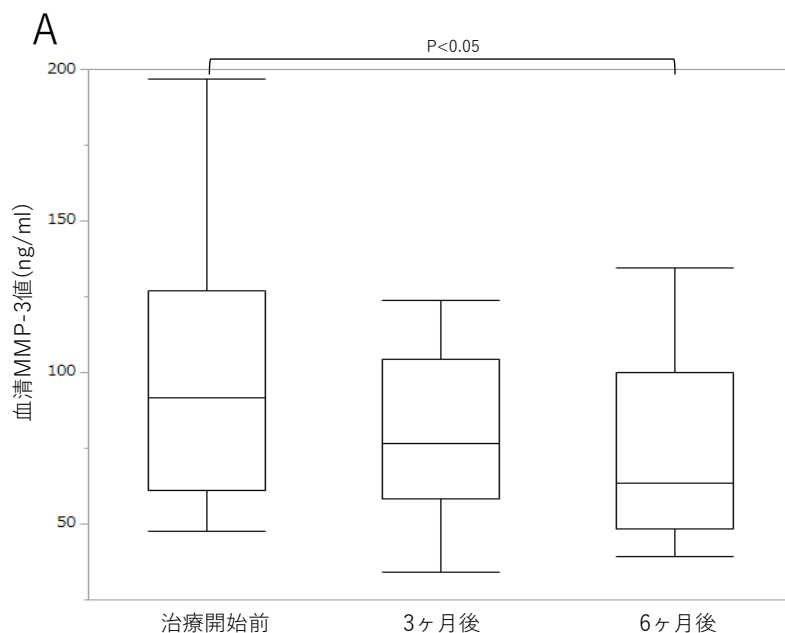
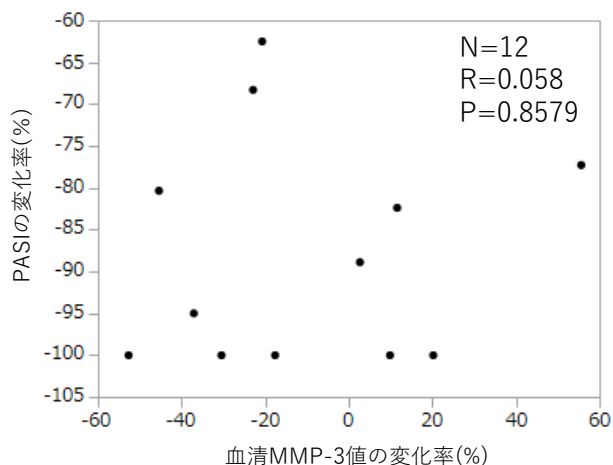


図7



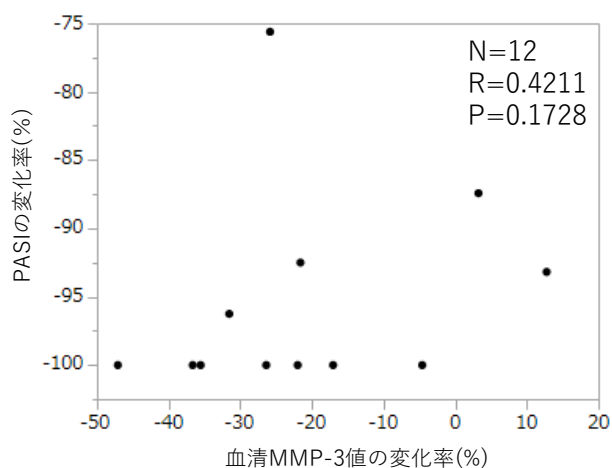
B

治療開始前から治療開始3か月後のPASIの変化率と血清MMP-3値の変化率の相関関係



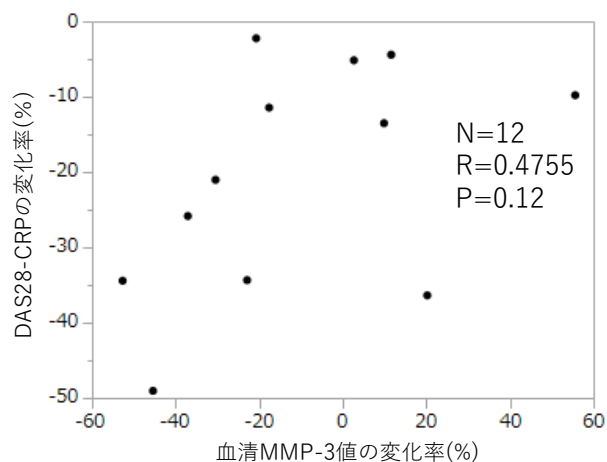
C

治療開始前から治療開始6か月後のPASIの変化率と血清MMP-3値の変化率の相関関係



D

治療開始前から治療開始3か月後のDAS28-CRPの変化率と血清MMP-3値の変化率の相関関係



E

治療開始前から治療開始6か月後のDAS28-CRPの変化率と血清MMP-3値の変化率の相関関係

