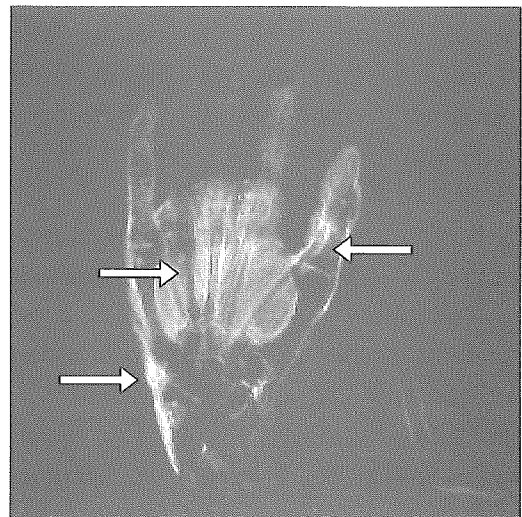
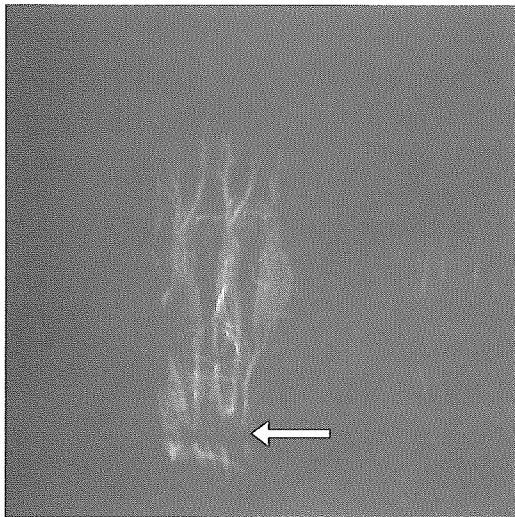
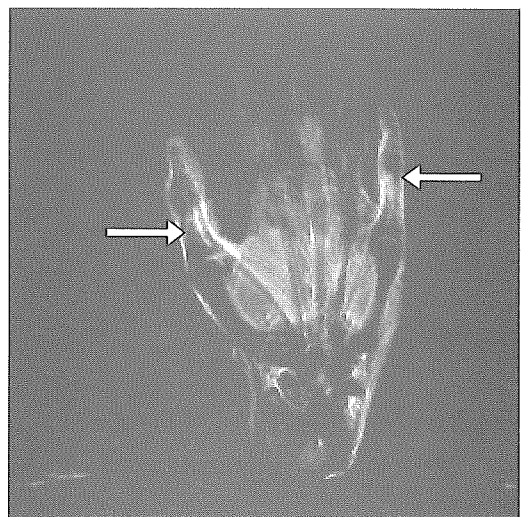
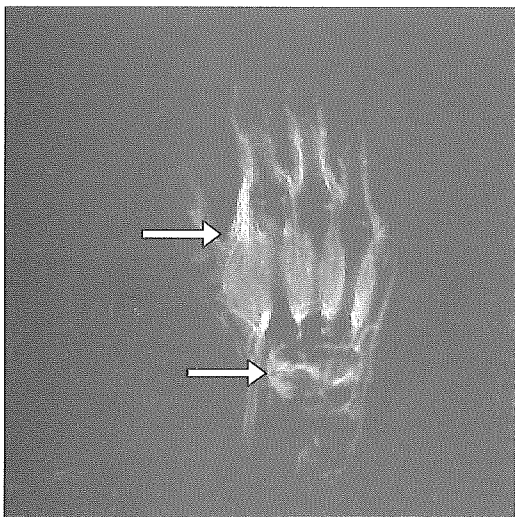


- Shibanaka, Y., Ito, S., Matsumoto, I., Goto, D., and Sumida, T. Analysis of abnormally expressed genes in synovium from patients with rheumatoid arthritis using a column gel electrophoresis-coupled subtractive hybridization technique. *Int. J. Mol. Med.* 15:453-457, 2005.
- 10) Naito, Y., Matsumoto, I., Wakamatsu, E., Goto, D., Tsutsumi, A., and Sumida, T. Muscarinic acetylcholine receptor autoantibodies in patients with Sjögren's syndrome. *Ann. Rheu. Dis* 64:510-511, 2005.
- 11) Takahashi, R., Tsutsumi, A., Ohtani, K., Muraki, Y., Goto, D., Matsumoto, I., Wakamiya, N., and Sumida, T. Association of mannose-binding lectin (MBL) gene polymorphism and serum MBL concentration with characteristics and progression of systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheu. Dis.* 64:311-314, 2005.
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)
1. 特許取得  
申請準備中
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

図1. 早期関節リウマチ症例

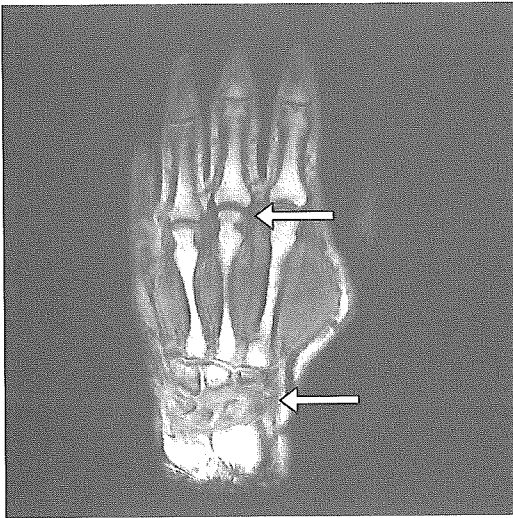


(左手)  
 第1,5MCPにerosion+  
 第1,3をはじめdiffuseにflexorおよび  
 extensor tendonにtenosynovitis+

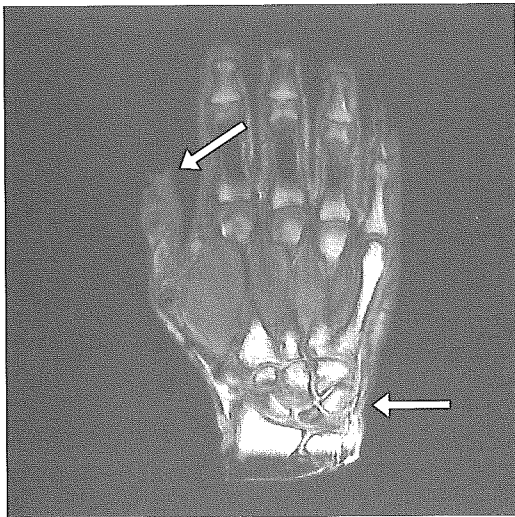
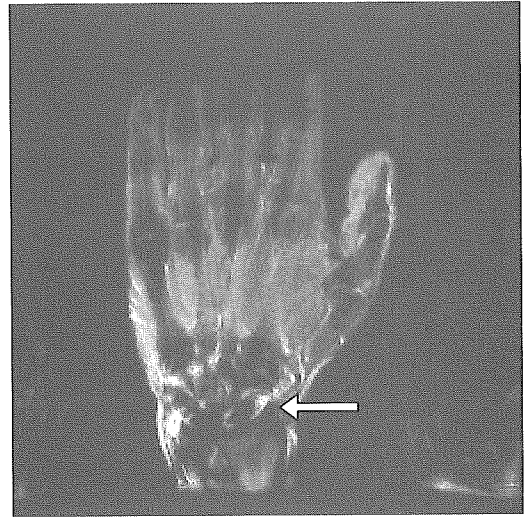


(右手)  
 第2,5MCPにerosion+  
 Capitate, trapezium, lunate, radius,  
 ulnaにB骨髓浮腫+あるいは  
 erosion+,手根部にsynovitis+  
 第1,3,5flexor tendonをはじめ  
 diffuseにflexorおよびextensorに  
 tenosynovitis+  
 →early phase of RA

図2. レミケード治療中の症例



(左手)  
第3MCPにerosion+  
第1,2MCPにerosion+  
手根骨に多発性erosion+, 周囲に  
炎症滑膜増生+, Flexor tendonsに  
軽度のtenosynovitis+



(右手)  
第1,3,5MCPにerosion+  
第2,3,4CMC, carpal bonesに多発性  
erosion+  
周囲に炎症滑膜増生+,  
Flexor tendonsに軽いtenosynovitis+  
→手根部主体のactive RA

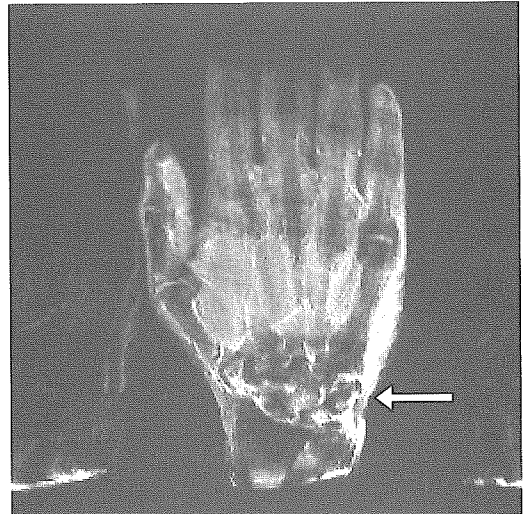
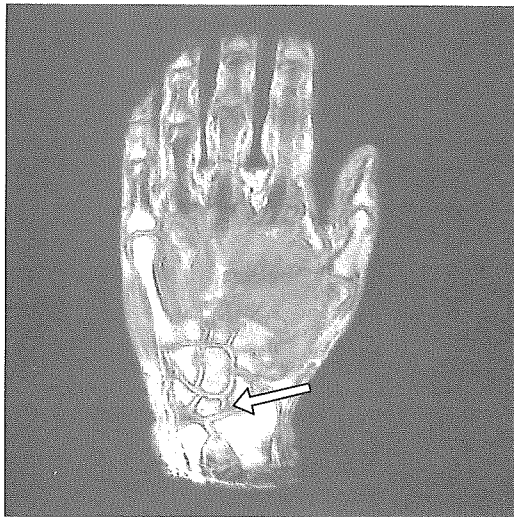
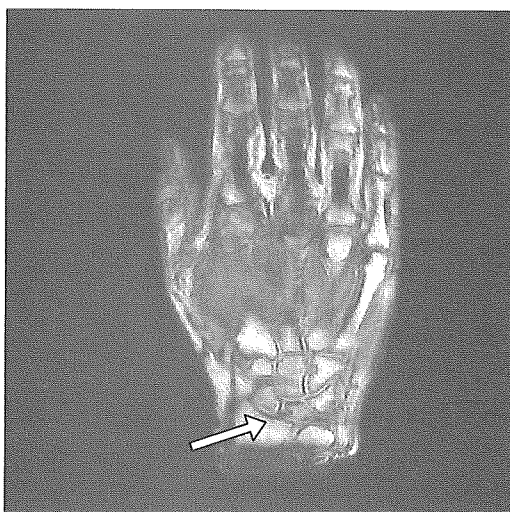
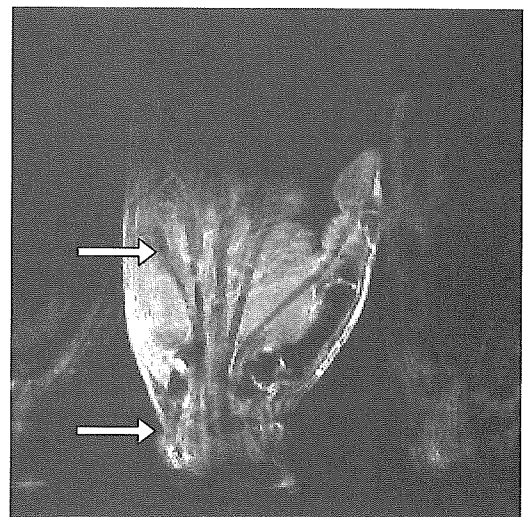


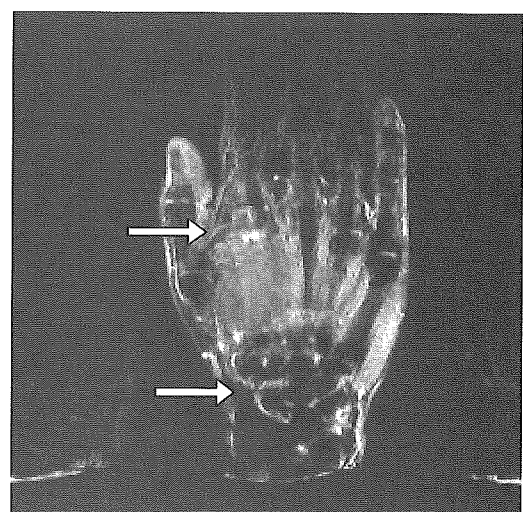
図3. エンブレル治療中の症例



(左手)  
第3MCPにerosion+  
第1,2MCPにerosion+  
手根骨に多発性erosion+  
周囲に炎症滑膜増生+  
Flexor tendonsに軽度のtenosynovitis+



(右手)  
第1,3,5MCPにerosion+  
第2,3,4CMC, carpal bonesに多発性erosion+  
周囲に炎症滑膜増生+  
Flexor tendonsに軽いtenosynovitis+  
→手根部主体のactive RA



## 関節リウマチの予後判定における MRI の有用性に関する研究

分担研究者：上谷雅孝

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・放射線生命科学講座 教授

### 研究要旨

RA の診断確定症例において、両手関節の MRI および X 線撮影による経時的観察を行った。MRI 上の骨変化が認められる症例は X 線所見の進行が早く、MRI 上の骨変化の部位に X 線上の骨関節破壊進行を認めることが多い。MRI 上の骨変化は RA における骨関節破壊の予後を推測する因子になりうるということが明らかになった。

### A. 研究目的

MRI は関節リウマチ (RA) における滑膜炎および骨変化の描出に有用で、早期診断、活動性判定、予後の推測への応用が期待されている。これまでの研究で、MRI でみられる骨変化は単純写真よりも早期から認められ、RA の活動性との相関があること、X 線所見における骨関節破壊の予後を推測する因子になりうることを示した。本年度の研究目的は、両手関節 MRI における骨変化と単純 X 線写真の経時的変化の関連について関節部位毎に解析を行い、MRI における骨変化の臨床的意義をさらに明らかにすることである。

### B. 研究方法

2004 年末までに両手関節の MRI を行った症例のうち、RA の診断が確定したものは 94 名である。このうち X 線所見による半年以上の経過観察が行われた 49 名 (男 9 名, 女 40 名, 平均年齢 53.1 歳) の 96 手関節 (両手 47 名, 片手 2 名) を対象とした。MRI の撮像法および分析方法は前回までに報告した通りで、両手関節の MRI を同時に撮像した。手指関節の左右それぞれ 15 部位について骨変化 (骨髄浮腫および骨浸食) の有無を 2 名の放射線科医の合意により判定した。X 線所見との比較は以下の方法で行った。1) 初回 MRI において骨変化があった患者群と骨変化がなかった患者群に大別

した。さらに左右の手について骨変化のあった群となかった群に分け、X 線所見の経過と比較した。X 線所見の進行度は Modified Sharp-Genant 法を用い、骨浸食および関節裂隙狭小化の程度から片手毎の点数 (0-100 点) を算出した。

2) 手指関節の 15 部位 (全例で 1440 部位) について、MRI 上骨変化のあった部位となかった部位に分け、X 線所見の進行の有無を判定した。

### (倫理面への配慮)

対象者にはあらかじめ本研究の目的と MRI 検査の方法を十分に説明し、同意を得た。造影剤、X 線フィルムなどの実費は研究費で負担した。

### C. 研究結果

1) 患者群の比較：初回 MRI で骨変化のあった患者群 (27 名) はそうでない群 (22 名) に対して CRP, MMP-3 の値が有意に高かった (表 1)。

2) 関節群の比較：初回 MRI で骨変化のあった手関節 (42 関節) はそうでない手関節 (54 関節) に対して、初回の X 線スコアが高く、滑膜炎の活動性を示す MRI の e-rate が有意に高かった (表 2)。初回 MRI で骨変化があった手関節のうち、経過観察において X 線スコアの進行ありが 31 関節 (73.8%)、進行なしが 11 関節 (26.2%) であった (図 1)。これに対して MRI で骨変化のなかった群では、

X線スコアの進行ありが8関節(14.8%), 進行なしが46関節(85.2%)であった(図2)。

3) 初回 MRI 検査で骨変化がみられた部位の X 線所見の進行(表3): 初回 MRI 検査で骨変化のあったのは164部位で、このうち X 線所見の進行がみられたものが98部位であった(positive predictive value = 59.7%)。初回 MRI 検査で骨変化のなかったのは1276部位で、このうち X 線所見の進行がみられなかったものは1198部位であった(negative predictive value=93.9%)。X 線所見の進行がみられたのは177部位で、このうち初回 MRI で骨変化がみられたものは98部位であった(sensitivity=55.7%)。X 線所見の進行がなかった部位は1264部位で、このうち初回 MRI で骨変化がなかったものは1198部位であった(specificity=95%)。

#### D. 考察

比較的早期の RA 症例における MRI で認められる骨変化には骨髄浮腫と骨浸食があるが、このうち骨髄浮腫は滑膜炎の活動性と関連が高く、軟骨下骨における炎症性変化を反映していると推測されている。従来から報告されていることであるが、今回の検討でも、MRI 上の骨変化が X 線所見の進行と相関しており、骨軟骨破壊に関連があることが示唆された。

関節毎に MRI 所見と X 線所見を比較した結果では、MRI で骨変化が認められる関節の約6割に X 線所見の進行が認められることがわかった。これは従来の報告よりも高い頻度である。しかし、初回 MRI で比較的強い骨変化が認められる部位でも X 線所見の進行がみられないことがあり、このような例では経過観察の MRI で骨変化が早期に消退していることが多かった。逆に、初回 MRI で全く骨変化がない部位に X 線所見の進行がみられる場合は、経過観察の MRI で骨変化が出現していることが多かった。このように RA の活動性は一定したものでなく、治療の影響も考慮すると、一定の

期間で経過をみる必要があると考えられた。

#### E. 結論

MRI 上の骨変化が認められる症例は X 線所見の進行が早く、MRI 上の骨変化の部位に X 線上の骨関節破壊進行を認めることが多い。MRI 上の骨変化は RA における骨関節破壊の予後を推測する因子になりうる。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Arima K, Origuchi T, Tamai M, et al: RS3PE syndrome presenting as vascular endothelial growth factor associated disorder. *Ann Rheum Dis* 64 (11): 1653-1655, 2005
- 2) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, et al: The presence of anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with magnetic resonance imaging detection of bone marrow oedema in early stage rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 65 (1): 133-134, 2006
- 3) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, et al: Early prediction of rheumatoid arthritis by serological variables and magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints: results from prospective clinical examination. *Ann Rheum Dis* 65 (1): 134-135, 2006
- 4) 上谷雅孝:【放射線診療の過去・現在・未来】最先端技術の臨床応用, 骨軟部領域の最近の話題, 日独医報 50 (1):225-236, 2005
- 5) 川上純, 玉井慎美, 上谷雅孝, 他:【膠原病リウマチ診療の新展開】, 診断関節リウマチ 94(10): 2052-2056, 2005
- 6) 上谷雅孝:【関節リウマチの新たな展開】関節リウマチの診断, 早期関節リウマチの画像診断, クリニシアン 52(10): 1033-1038, 2005

## 2. 学会発表

- 1) 上谷雅孝, 他: 関節リウマチの早期診断: MRI 診断の進歩と応用, シンポジウム RA の早期診断, 日本リウマチ学会, 横浜, 05.4.20
- 2) 上谷雅孝: 関節リウマチおよびその類縁疾患の画像診断, 多摩リウマチ研究会, 東京, 05.6.18
- 3) 上谷雅孝: 早期関節リウマチの MRI 診断, 東京整形外科・内科合同リウマチ性疾患研究会, 東京, 05.7.5
- 4) 上谷雅孝: 関節疾患の MRI (最近の話題), 佐世保整形外科医会講演会, 長崎, 05.9.9
- 5) 上谷雅孝: 関節リウマチの MRI 診断, 広島 ER フォーラム, 広島, 06.2.17

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

表1：初回MRIにおける骨変化の有無による患者群の比較 (n=49)

	骨変化あり (n=27)	骨変化なし (n=22)	
平均年齢	55 (25-78)	52 (25-79)	NS
発症からの期間 (m.)	4 (2-20)	3 (1-28)	NS
CRP (mg/dl)	1.18 (0-12.7)	0.29 (0.02-12.0)	P<0.05
IgM-RF (+)	85.2 %	71%	NS
Anti-CCPAb(+)	85.2 %	71%	NS
MMP-3 (ng/ml)	124.7 (5.46-1198.9)	34.4 (19.9-344.6)	P<0.01

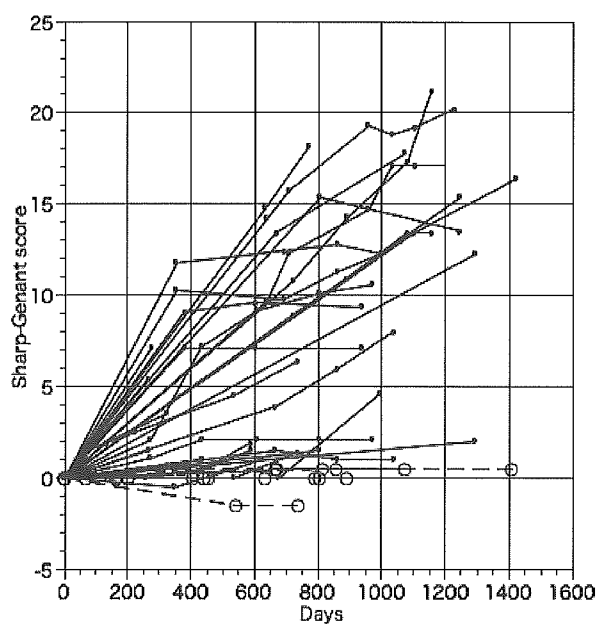
表2：初回MRIにおける骨変化の有無による関節群 (左右手関節, n=96)

	骨変化あり (n=42)	骨変化なし (n=54)	
X-ray score (0-100)	3.1±4.9	0.4±0.9	P<0.01
e-rate	10.0±3.8	6.4±2.3	P<0.01

表3：初回MRIにおける骨変化とX線所見進行の有無 (左右各15関節, n=1440)

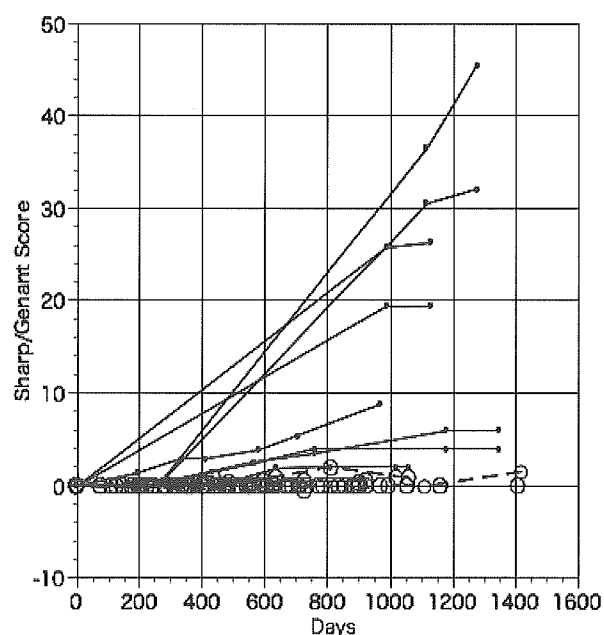
	X線所見進行あり	X線所見進行なし
MRI骨変化あり	98	66
MRI骨変化なし	78	1198

図1：初回MRIで骨変化ありの手関節 (n=42) のX線スコアの経過



← X線スコア進行あり 31/42 (73.8%)  
 ○ X線スコア進行なし 11/42 (26.2%)

図2：初回MRIで骨変化なしの手関節 (n=54) のX線スコアの経過



← X線スコア進行あり 8/54 (14.8%)  
 ○ X線スコア進行なし 46/54 (85.2%)



## 血清マーカーと MRI を用いた関節リウマチの関節傷害の把握

主任研究者 江口勝美

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・制御学講座 (第一内科) 教授

### 研究要旨

私たちは、関節炎患者を初診時から前向き臨床研究のプロトコールでフォローアップし、関節リウマチ (RA) 血清マーカー、MRI での早期骨関節画像所見および疾患遺伝子解析を組み合わせて、RA の早期鑑別診断と関節破壊を修飾する因子の抽出を試みた。初診時に診断未確定関節炎の 75 症例を 12 ヶ月フォローアップし、この期間中に 52 症例は RA に進展した。初診時に骨髄浮腫陽性、抗 CCP 抗体および IgM-RF 陽性の症例はほぼ全例が RA に進展し、これらは RA を強く示唆する所見と考えられた。これら 75 症例の初診時 MRI 所見では骨髄浮腫が RA にもっとも特異的な所見であった。早期 RA では骨髄浮腫は約 60% の症例で検出され、また、個々の症例の骨髄浮腫数は滑膜炎数、骨浸食数、平均 E-rate、CRP、MMP-3、IL-6 と正の相関を示した。抗 CCP 抗体と HLA-DRB1\* shared epitope (HLA-DRB1\* SE) carriership は早期 RA 骨破壊の進展予測因子といわれるが、今回の検討でも、骨髄浮腫は抗 CCP 抗体と HLA-DRB1\*0405 allele carriership と正の相関を示した。今回の検討では、血清マーカー、MRI での早期骨関節画像所見および疾患遺伝子の解析は RA 早期鑑別診断と関節破壊の予後予測に重要であると考えられ、これら結果を、今後の prospective study で確認して行きたい。

### A. 研究目的

RA の骨・関節傷害は RA 発症後早期 (発症後 1~2 年以内) にもっとも強く進行するので、RA の機能的予後および生命予後を改善するには、より “早期から RA を診断” し、その骨・関節傷害の予後を “適切に早期から予測する” ことがきわめて大切である。近年、抗 CCP 抗体を含む RA 特異的血清マーカーが同定され、骨・関節傷害を早期より検出する画像手段としての MRI の重要性、および RA の発症および骨・関節傷害の進展への遺伝的背景の関わりなどがわかってきた。今回、関節炎患者を対象とする前向き臨床研究のプロトコールを用い、これらマーカーによる RA の早期鑑別診断および関節破壊を修飾する因子の抽出を試みた。

### B. 研究方法

対象はインフォームド・コンセントが得られた関節炎患者であり、6 ヶ月おきのフォローアップで、各々以下に示す血

清マーカーと MRI の検査を行い、フォローアップの過程で診断を確定した。HLA-DRB1 タイピングは初回検査時の採血で検討した。

#### 血清マーカー

CRP、抗 CCP 抗体、IgM-RF、MMP-3 を評価項目とした。

#### MRI

両手同時撮像 MRI で評価した。MRI 所見は滑膜炎に加え、単純 X 線での骨びらんの先行病変とされる 骨髄浮腫 と MRI での骨浸食 を評価項目とした。滑膜炎は数と造影早期相の E-rate で程度を評価した。

#### (倫理面への配慮)

個々人に対しては、文書でのインフォームド・コンセントが得られている。疾患遺伝子解析についても、プロトコールを長崎大学遺伝子解析倫理委員会に提出し既に承認を得ている (021008-1: 遺伝子

多型による関節リウマチ臨床経過分類の prospective study: 関節リウマチの疾患感受性遺伝子の解析研究)。

### C. 研究結果

#### 診断未確定関節炎から RA への進展予測

初診時から 2 週間で確定診断がつかない症例を診断未確定関節炎 (UA) と定義した場合、75 症例が 1 年間フォローアップされ、52 症例が RA に進展した (早期 RA)。23 症例は診断未確定関節炎もしくは RA 以外の疾患と診断された (UA もしくは non-RA)。これら 2 群間の初診時データの比較を表 1 に示すが、骨髄浮腫および自己抗体 (抗 CCP 抗体と IgM-RF) が早期 RA 群の抽出に有用と考えられた。そこで RA (早期 RA) に進展しやすい UA の特徴を表 2 と表 3 に示すが、初診時に骨髄浮腫や自己抗体が陽性であれば、ほぼ全例が RA (早期 RA) に進展することが示された。しなしながらこれら所見が陰性の UA から、頻度は低いながら RA (早期 RA) への進展は認められた。

#### 早期 RA での骨髄浮腫の意義

骨髄浮腫は RA の早期診断にきわめて重要な所見である (表 1-3)。そこで、早期 RA での骨髄浮腫の意義を評価した。フォローアップで RA (早期 RA) の診断が確定し、かつ、評価項目がすべてそろっている 80 症例での検討である。骨髄浮腫は 56.3% の症例に検出された。個々の症例では、骨髄浮腫数は滑膜炎数、平均 E-rate、骨浸食数、CRP、MMP-3、IL-6 と正の相関を示した (図 1)。HLA-DR タイピングでは HLA-DRB1\* SE alleles 陽性症例は 60% で、\*0405 allele がもっとも高頻度の SE allele であった (36 症例; 45% に陽性)。骨髄浮腫は HLA-DRB1\*0405 allele 陽性症例に有意に検出された (表 4)。昨年度は骨髄浮腫と抗 CCP 抗体保有率が相関することを報告したが、今回 \*0405 allele と抗 CCP 抗体を組み合わせると、これらがともに陽性の症例では骨髄浮腫は強く認められるも、これらがともに陰

性の症例では骨髄浮腫は陽性率が低く、かつ、数が顕著に少ないことがわかった (表 5)。

### D. 考察

骨髄浮腫や自己抗体が検出される診断未確定関節炎は RA への進展リスクが高く、注意深い経過観察と加療が必要である。早期 RA と診断された場合も骨髄浮腫の意義は大切で、骨髄浮腫があれば、炎症反応が強く、かつ、将来の骨破壊進展が予測される。

### E. 結論

骨髄浮腫と自己抗体は RA の早期診断に加え、早期 RA の骨破壊進展予測にも重要と考えられる。これら RA を特徴づける炎症反応・自己免疫反応には遺伝的に規定される部分もあり、今後は HLA 以外の遺伝子多型の評価も必要である。これに加え、骨髄浮腫と自己抗体が陰性の診断未確定関節炎から RA への進展予測も今後の課題である。

### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) 芦澤潔人, 江口勝美. 抗サイログロブリン抗体 (抗 Tg 抗体). 臨床検査診断マニュアル 改訂第 2 版, 永井書店, p381-382, 2005.
- 2) 芦澤潔人, 江口勝美. 抗マイクロゾーム抗体. 臨床検査診断マニュアル 改訂第 2 版, 永井書店, p383-384, 2005.
- 3) 芦澤潔人, 江口勝美. 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 (抗 TPO 抗体). 臨床検査診断マニュアル 改訂第 2 版, 永井書店, p385-386, 2005.
- 4) 芦澤潔人, 江口勝美. TSH レセプター抗体、甲状腺刺激抗体 (THS 刺激性レセプター抗体)、甲状腺刺激阻害抗体. 臨床検査診断マニュアル 改

- 訂第版, 永井書店, p387-390, 2005.
- 5) 江口勝美, 川上純. 抗 CCP 抗体を用いた早期関節リウマチ診断基準の作成. 自己抗体と自己免疫, MBL 株式会社医学生物学研究所, p15-18, 2005.
  - 6) 右田清志, 江口勝美. 免疫応答とその調節. リウマチ基本テキスト. 2005
  - 7) 折口智樹, 江口勝美. 数年来の喘息患者が急に手足の感覚障害と筋力低下を訴えた!?. シミュレーション内科 リウマチ・アレルギー疾患を探る, 永井書店, 148-153, 2005.
  - 8) 折口智樹, 江口勝美. ベーチェット病. 内科疾患診療マニュアル P757-760, 2005.
  - 9) 折口智樹, 江口勝美. シェーグレン症候群. 内科疾患診療マニュアル p761-763, 2005.
  - 10) 江口勝美, 川上 純. 抗 CCP 抗体を用いた早期関節リウマチ診断基準の作成. 自己抗体と自己免疫, MBL 株式会社医学生物, p15-18, 2005.
  - 11) 江口勝美. 1.臨床免疫学総論, 3.膠原病. 免疫学コア講義, 南山堂, p191-197, 230-245, 2005.
  - 12) 江口勝美. 7.抗リウマチ薬各論一本邦未承認薬 7・3 生物学的製剤①アダリムマブ②アナキンラ. 抗リウマチ薬の選び方と使い方, 南江堂, p91-100, 2006.
  - 13) 江口勝美. 回帰性リウマチ. 今日の治療指針, 医学書院, p603-604, 2006.
  - 14) 江口勝美. 関節リウマチは治る病気になってきました. 健康一口メモ 19: 7, 2006.
  - 15) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Rashid H, Tanaka F, Fujikawa K, Aramaki T, Nakamura H, Iwanaga N, Izumi Y, Arima K, Aratake K, Kamachi M, Huang M, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Eguchi K. Early prediction of rheumatoid arthritis by serological variables and magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints: results from prospective clinical examination. *Ann Rheum Dis* 65 (1): 134-135, 2006.
  - 16) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Tanaka F, Nakamura H, Iwanaga N, Izumi Y, Arima K, Aratake K, Kamachi M, Huang M, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Eguchi K. The presence of anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with magnetic resonance imaging detection of bone marrow oedema in early stage rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 65 (1): 133-134, 2006.
  - 17) Kawashiri S, Nakamura H, Kawakami A, Ida H, Izumi Y, Tamai M, Origuchi T, Moriuchi M, Moriuchi H, Eguchi K. Emergence of Epstein-Barr virus-associated haemophagocytic syndrome upon treatment of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 15(1):51-53, 2006.
  - 18) Nakamura H, Wada H, Origuchi T, Kawakami A, Taura N, Aramaki T, Fujikawa K, Iwanaga N, Izumi Y, Aratake K, Ida H, Taguchi T, Irie J, Akiyama M, Mizokami A, Tsutsumi T, Eguchi K. A case of IgG4-related autoimmune disease with multiple organ involvement. *Scand J Rheumatol* 35 (1): 69-71, 2006.
  - 19) Nakamura H, Kawakami A, Izumi M, Nakashima T, Takagi Y, Ida H, Nakamura T, Nakamura T, Eguchi K. Detection of the soluble form of Fas ligand (sFasL) and sFas in the saliva from patients with Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 23 (6): 915, 2005.
  - 20) Nakamura H, Kawakami A, Ida H, Origuchi T, Matsuoka N, Tsuboi M, Furuyama M, Mizokami A, Tsukada T, Nakashima M, Ejima E, Hamasaki K, Aoyagi K, Uetani M, Fukuda T, Honda S, Urayama S, Kawabe Y, Ueki Y, Mine M, Eguchi K. Clinical significance of anti-citrullinated peptide antibody in Japanese patients with established

- rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 34 (6): 489-490, 2005.
- 21) Arima K, Origuchi T, Tamai M, Iwanaga N, Izumi Y, Huang M, Tanaka F, Kamachi M, Aratake K, Nakamura H, Ida H, Uetani M, Kawakami A, Eguchi K. RS3PE syndrome presenting as vascular endothelial growth factor associated disorder. *Ann Rheum Dis* 64 (11): 1653-1655, 2005.
- 22) Tanaka F, Kawakami A, Tamai M, Nakamura H, Iwanaga N, Izumi Y, Arima K, Aratake K, Huang M, Kamachi M, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. IFN-gamma/JAK/STAT pathway-induced inhibition of DR4 and DR5 expression on endothelial cells is cancelled by cycloheximide-sensitive mechanism: novel finding of cycloheximide-regulating death receptor expression. *Int J Mol Med* 15 (5): 833-839, 2005.
- 23) Iwanaga N, Kamachi M, Aratake K, Izumi Y, Ida H, Tanaka F, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Origuchi T, Kawakami A, Eguchi K. Regulation of alternative splicing of caspase-2 through an intracellular signaling pathway in response to pro-apoptotic stimuli. *J Lab Clin Med* 145 (2): 105-110, 2005.
- 24) Hayashi T, Nakao K, Nagayama Y, Saitoh O, Ichikawa T, Ishikawa H, Hamasaki K, Eguchi K, Ishii N. Vaccination with dendritic cells pulsed with apoptotic cells elicits infective antitumor immunity in murine hepatoma models. *Int J Oncol* 26 (5): 1313-1319, 2005.
- 25) Ichikawa T, Nakao K, Hamasaki K, Ohkubo K, Toriyama K, Eguchi K. An autopsy case of acute pancreatitis with a high serum IgG4 complicated by amyloidosis and rheumatoid arthritis. *World J Gastroenterol* 11 (13): 2032-2034, 2005.
- 26) Shiraishi H, Motomura M, Yoshimura T, Fukudome T, Fukuda T, Nakao Y, Tsujihata M, Vincent A, Eguchi K. Acetylcholine receptors loss and postsynaptic damage in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Ann Neurol* 57 (2): 289-293, 2005.
- 27) Miyasaka N, Takeuchi T, Eguchi K. Official Japanese guidelines for the use of infliximab for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 15 (1): 4-8, 2005.
- 28) Fukushima N, Nishiura Y, Nakamura T, Yamada Y, Kohno S, Eguchi K. Involvement of p38 MAPK signaling pathway in IFN- $\gamma$  and HTLV-1 expression in patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neuroimmunol* 159: 196-202, 2005.
- 29) Kita A, Yamasaki H, Kuwahara H, Moriuchi A, Fukushima, Kobayashi M, Fukushima T, Takahashi R, Abiru N, Uotani S, Kawasaki E, Eguchi K. Identification of the promoter region required for human aiponectin gene transcription: Association with CCAAT/enhancer binding protein- $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Biochem Biophys Res Commun* 331: 484-490, 2005.
- 30) Migita K, Miyazono S, Daikoku M, Abiru S, Ueki T, Yano K, Nagaoka S, Matsumoto T, Nakao K, Hamasaki K, Yatsushashi H, Ishibashi H, Eguchi K. Cytokine gene polymorphisms in Japanese patients with hepatitis B virus infection-association between TGF- $\beta$  1 polymorphisms and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 42: 505-510, 2005.
- 31) Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, Akahoshi M, Ahizawa K, Ichimaru S, Nakashima E, Ishii R, Ejima E, Hida A, Soda M, Maeda R, Nagataki S, Eguchi K. Long-term prognosis of thyroid nodule cases compared with nodule-free controls in atomic bomb survivors. *J*

- Clin Endocrinol Metab. 90 (9): 5009-5014, 2005.
- 32) Migita K, Miyashita T, Maeda Y, Nakamura M, Yatsushashi H, Ishibashi H, Eguchi K. An active metabolite of lefunomide, A77 1726, inhibits the production of serum amyloid A protein in human hepatocytes. *Rheumatology* 44 : 443-448, 2005.
- 33) Yamanaka F, Migita K, Ichinose K, Ohono N, Kimura H, Ishimaru H, Matsuoka Y, Eguchi K, Ezaki K. Catastrophic transverse myelitis in a patient with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 15 : 130-133, 2005.
- 34) Amenomori M, Migita K, Miyashita T, Yoshida S, Ito M, Eguchi K, Ezaki H. Cytomegalovirus-associated hemophagocytic syndrome in a patient with adult onset Still's disease. *Clinical and Experimental Rheumatology* 23: 100-102, 2005.
- 35) Ida H, Eguchi K. Hereditary periodic fever syndromes in Japan. *Internal Medicine, Gakuzyutsutoshu*, 44 (3) p174-178, 2005.
- 36) M Huang, Ida H, Kamachi M, Iwanaga N, Izumi Y, Tanaka F, Aratake K, Arima K, Tamai M, Hida A, Nakamura H, Origuchi T, Kawakami A, Ogawa N, Sugai S, P.J.Utz, Eguchi K. Detection of apoptosis-specific autoantibodies directed against granzyme B-induced cleavage fragments of the SS-B (La) autoantigen in sera from patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 142: 148-152, 2005.
- 37) Migita K, Miyashita T, Maeda Y, Kimura H, Nakamura M, Yatsushashi H, Ishibashi H, Eguchi K. Reduced blood BDCA-2+ (lymphoid) and CD11c+ (myeloid) dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 142 (1): 84-91, 2005.
- 38) Aratake K, Kamachi M, Iwanaga N, Kawasaki E, Izumi Y, Ida H, Tanaka F, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Origuchi t, Kawakami A, Eguchi K. A cross-talk between RNA splicing and signaling pathway alters Fas gene expression at post-transcriptional level: alternative splicing of Fas mRNA in the leukemic U937 cells. *J Lab Clin Med* 146 (3): 184-191, 2005.
- 39) F Sun, Kawasaki E, Akazawa S, Hishikawa Y, Sugahara K, Kamihira S, Koji T, Eguchi K. Apoptosis and its pathway in early post-implantation embryos of diabetic rats. *Diabetes Research and Clinical Practice* 67: 110-118, 2005.
- 40) Miyaaki H, Fujimoto, Kurogi M, Nakashima O, Eguchi K, Kojiro M. Pathomorphological study on small nodular lesions in hepatitis C virus-related cirrhosis. *Oncol Rep* 14 (6): 1469-1474, 2005.
- 41) Nakano J, Yoshimura T, Okita M, Motomura M, Kamei S, Matsuo H, Eguchi K. Laminin-induced autoimmunemyositis in rats. *J Neuropathol Exp Neurol* 64 (9): 790-796, 2005.
- 42) Kawasaki E, Eguchi K. Molecular genetics and epidemiology of Japanese type 1 diabetes. *Current pharmacogenomics* 3: 191-199, 2005.
- 43) 江口勝美. アダリムマブ. *日本臨床* 63 (増刊):526-533, 2005.
- 44) 江口勝美. 関節リウマチの早期診断法の確立及び臨床経過の予測に関する研究. 平成16年度厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業研究報告会抄録集 p147-149, 2005.
- 45) 江口勝美. 前向き症例対照研究データベースによる関節リウマチの早期診断基準案作成. 平成16年度厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業研究報告会抄録集 p154, 2005.

- 46) 江口勝美, 折口智樹. 関節リウマチの早期診断: 定義、診断基準、課題. リウマチ科 34 (3): 237-243, 2005.
- 47) 江口勝美. 膠原病の早期診断とその問題点. 内科 95 (3): 410-416, 2005.
- 48) 江口勝美, 折口智樹. 多発性筋炎・皮膚筋炎. 毎日ライフ 36 (4): 32-37, 2005.
- 49) 江口勝美. 関節リウマチの診断. *medicina* 5 (42): 755-757, 2005.
- 50) 江口勝美. 初代培養唾液腺細胞でのTLR3 シグナル伝達に関する研究. 平成16年度厚生労働科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業) 分担研究報告書 p136-138, 2005.
- 51) 江口勝美. 関節リウマチのオーダーメイド治療について. リウマチ科 33 (5): 514-521, 2005.
- 52) 福島直美, 市川辰樹, 中尾一彦, 濱崎圭輔, 鳥山寛, 江口勝美. 発症より10年以上経過観察し得た原発性硬化性胆管炎の2例. 長崎医学会誌 80 (1): 1-4, 2005.
- 53) 折口智樹, 江口勝美. 接着分子. 日本臨床 63 (増刊): 200-207, 2005.
- 54) 川上純, 田中史子, 玉井慎美, 中村英樹, 江口勝美. 病態形成とアポトーシス. 日本臨床 63 (増刊): 100-105, 2005.
- 55) 植木幸孝, 江口勝美. 白血球除去療法. 日本臨床 63 (増刊): 649-652, 2005.
- 56) 江口勝美. 関節リウマチの診断. *Medicina* 42(5): 755-757, 2005.
- 57) 江口勝美. 生化学的マーカーによる関節破壊の診断と予知. 日本臨床 63 (9): 1586-1593, 2005.
- 58) 宮坂信之, 竹内勤, 江口勝美. エタネルセプト使用ガイドライン. リウマチ科 33 (4): 466-466, 2005.
- 59) 井田弘明, 江口勝美. TRAPS (TNF receptor-associated periodic syndrome) 臨床免疫 43 (1): 117-122, 2005.
- 60) 井田弘明, 江口勝美, 川崎英二, 溝上明成, 植木幸孝. 新しい不明熱の検討: 本邦初の TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) の一家系から学ぶ TNF レセプター異常. 内科専門医会誌 17 (1): 71-80, 2005.
- 61) 井田弘明, 江口勝美. TRAPS (TNF receptor-associated periodic syndrome). リウマチ科 33 (2): 189-198, 2005.
- 62) 山口東平, 荒武弘一郎, 川上純, 河野史枝, 岩永希, 和泉泰衛, 黄明国, 田中史子, 蒲池誠, 玉井慎美, 有馬和彦, 中村英樹, 井田弘明, 江口勝美, 折口智樹. 当科にて経験したリウマチ熱の一例. 九州リウマチ 24 (2): 189-194, 2005.
- 63) 川上純, 岩永希, 田中史子, 玉井慎美, 有馬和彦, 荒武弘一郎, 江口勝美. ヒト型 TNF- $\alpha$  抗体アダリムマブ. 炎症と免疫 -Inflammation & Immunology- 13 (3): 55-59, 2005.
- 64) 川上純, 岩永希, 田中史子, 玉井慎美, 有馬和彦, 荒武弘一郎, 江口勝美. ヒト型 TNF- $\alpha$  抗体アダリムマブ. 炎症と免疫 13 (3): 55-59, 2005.
- 65) 折口智樹, 江口勝美. 抗リウマチ薬. わかりやすい免疫疾患 134 (1): 130-133, 2005.
- 66) 折口智樹, 蒲池誠, 江口勝美. SLE の病態. 日本臨床増刊号 臨床免疫学 (下) 63 (5): 247-252, 2005.
- 67) 折口智樹, 江口勝美. 関節リウマチの診断検査の新知見. *BIO CLINICA* 関節リウマチの成因と治療 20 (9): 31-37, 2005.
- 68) 江口勝美, 折口智樹. 39. 抗リウマチ薬はどのように選択すればよいのか? 40. DMARDs, 免疫抑制薬の位置づけと使い方 (ガイドライン紹介を含む). 抗リウマチ薬 Q&A, 日本医学出版, p140-149, 2005.
- 69) 玉井慎美, 川上純, 岩永希, 和泉泰衛, 田中史子, 黄明国, 蒲池誠, 荒武弘一郎, 有馬和彦, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 高崎由美, 塚崎邦弘, 朝永万左男, 林徳真吉, 江口勝美. 全身性エリテマトーデスに非ホジキンリンパ腫を合併した一症例. 九州

リウマチ 25 (1): 43-48, 2005.

- 70) 井田弘明, 和泉泰衛, 黄 明国, 有馬和彦, 江口勝美. アポトーシスによる新たな組織障害機構: グランザイム BN の役割. リウマチ科 34 (4): 416-425, 2005.
- 71) 玉井慎美, 川上 純, 岩永 希, 和泉泰衛, 田中史子, 黄 明国, 蒲池 誠, 荒武弘一郎, 有馬和彦, 中村英樹, 井田弘明, 江口勝美, 折口智樹, 迎 寛, 河野 茂, 森川 実. MRI が診断に有用であった側頭動脈炎の 2 症例. 九州リウマチ 24 (2): 183-188, 2005.
- 72) 蒲池 誠, 井田弘明, 川上 純, 折口智樹, 新垣盛仁, 江口勝美. 来したクリオグロブリン血症の一症例. 九州リウマチ 25 (1): 73-79, 2005.
- 73) 江口博人, 佐藤克也, 調 漸, 江口勝美, 井手芳彦. 早期に診断し得た Heidenhain 型 Creutzfeldt-Jakob 病の 1 例. 神経内科 63 (3): 276-280, 2005.
- 74) 佐藤克也, 調 漸, 江口勝美. プリオン病の臨床検査 (14-3-3 蛋白、NSE,
- 75) Tau 蛋白). 神経内科 63 (5): 429-434, 2005.

## 2. 学会発表

- 1) 玉井慎美, 江口勝美他. 全身性エリテマトーデスに非ホジキンリンパ腫を合併した一症例. 第 29 回九州リウマチ学会. 2005 年 3 月 5-6 日, 福岡.
- 1) 中島宗敏, 江口勝美他. 鼻中隔に肉芽腫を伴った顕微鏡的多発血管炎の一症例. 第 29 回九州リウマチ学会. 2005 年 3 月 5-6 日, 福岡.
- 2) 塩月香那子, 江口勝美他. 顔面の蜂巣織炎様症状を伴って発症した Churg-Strauss 症候群の 1 例. 第 29 回九州リウマチ学会. 2005 年 3 月 5-6 日, 福岡.
- 3) 田中史子, 江口勝美他. Infliximab が奏功した治療抵抗性高安病の 1 症例. 第 29 回九州リウマチ学会. 2005 年 3 月 5-6 日, 福岡.
- 4) 岩永 希, 江口勝美他. 関節リウマチに対する infliximab の中期治療成績の検討. 第 29 回九州リウマチ学会. 2005 年 3 月 5-6 日, 福岡.
- 5) 玉井慎美, 江口勝美他. 前向き症例対照研究データベースによる関節リウマチ早期診断基準案の作成. 第 102 回日本内科学会講演会. 2005 年 4 月 7-9 日, 大阪.
- 6) 玉井慎美, 江口勝美他. 前向き症例対照研究データベースによる関節リウマチ早期診断基準案の作成. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005 年 4 月 17-20 日, 横浜.
- 7) 玉井慎美, 江口勝美他. 早期関節リウマチの手・指関節 MRI 所見と血清マーカー. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005 年 4 月 17-20 日, 横浜.
- 8) 和泉泰衛, 江口勝美他. 原発性シェーグレン症候群 (SS) 患者末梢血中の NK 細胞活性低下のメカニズム: NK 細胞数の低下と活性化分子発現低下の検討. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005 年 4 月 17-20 日, 横浜.
- 9) 井田弘明, 江口勝美他. 関節リウマチ患者滑膜組織における TNF レセプター分子発現の検討. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005 年 4 月 17-20 日, 横浜.
- 10) 川上 純, 江口勝美他. CaMKII による血管内皮細胞アポトーシス感受性の制御. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005 年 4 月 17-20 日, 横浜.
- 11) 有馬和彦, 江口勝美他. Gastric antral vascular ectasia を認めた全身性強皮症の一例. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005 年 4 月 17-20 日, 横浜.
- 12) 黄 明国, 江口勝美他. 原発性シェーグレン症候群 (SS) 患者血清中にみられたアポトーシス特異的自己抗体の検討. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005 年 4 月 17-20 日, 横浜.
- 13) 井田弘明, 江口勝美他. TNF レセプター I 分子に突然変異 (T611) を

- もつ自己免疫疾患患者の検討. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005 年 4 月 17-20 日, 横浜.
- 14) 荒武弘一朗, 江口勝美他. RNA スプライシングと細胞内シグナル伝達経路のクロストークによる Fas 遺伝子発現制御. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005 年 4 月 17-20 日, 横浜.
  - 15) 蒲池 誠, 江口勝美他. RNA スプライシングと細胞内シグナル伝達経路のクロストークによる caspase-8、TRAIL 遺伝子発現制御. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005 年 4 月 17-20 日, 横浜.
  - 16) 岩永 希, 江口勝美他. 細胞内シグナル伝達経路を介した caspase-2 の alternative splicing の制御. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005 年 4 月 17-20 日, 横浜.
  - 17) 有馬和彦, 江口勝美他. RS3PE 症候群におけるサイトカインの関与. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005 年 4 月 17-20 日, 横浜.
  - 18) 上谷雅孝, 江口勝美他. 関節リウマチの早期診断: MRI 診断の進歩と応用. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005 年 4 月 17-20 日, 横浜.
  - 19) 中島宗敏, 江口勝美他. 関節リウマチ診断における抗 CCP 抗体の有効性の検討. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005 年 4 月 17-20 日, 横浜.
  - 20) 川尻真也, 江口勝美他. 血球貪食症候群を併発した全身性エリテマトーデスの治療中における EB ウイルスの再活性化. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005 年 4 月 17-20 日, 横浜.
  - 21) 右田清志, 江口勝美他. 正常肝細胞からの血清アミロイド A 蛋白 (SAA) の産生誘導とその制御. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005 年 4 月 17-20 日, 横浜.
  - 22) 右田清志, 江口勝美他. CRP 陰性関節痛患者における血清アミロイド A 蛋白 (SAA) の測定. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005 年 4 月 17-20 日, 横浜.
  - 23) 植木幸孝, 江口勝美他. RA 患者に対するインフリキシマブ・白血球除去療法併用療法の検討. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005 年 4 月 17-20 日, 横浜.
  - 24) 右田清志, 江口勝美他. SLE 末梢血単核球における Toll-like receptor の発現. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005 年 4 月 17-20 日, 横浜.
  - 25) 田中史子, 江口勝美他. CaMKII 阻害による滑膜線維芽細胞アポトーシス感受性の増強. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005 年 4 月 17-20 日, 横浜.
  - 26) Izumi Y, Eguchi K, et al. Mechanisms of impaired natural killer cell activity in primary Sjögren's syndrome: Involvement of low NK cell number and low expression of NK cell activating receptors. European League Against Rheumatism, Annual European Congress of Rheumatology. 2005. 6. 8-11, Vienna.
  - 27) Ida H, Eguchi K, et al. Prevalence and characteristics of Japanese patients with autoimmune diseases with T611 TNFRSF1A mutation. European League Against Rheumatism, Annual European Congress of Rheumatology. 2005. 6. 8-11, Vienna.
  - 28) 岩永 希, 江口勝美他. Infliximab が奏功した早期関節リウマチの一例. 九州リウマチ学会. 2005 年 9 月 17-18, 鹿児島.
  - 29) 藤川敬太, 江口勝美他. 難治性神経ベーチェット病に Infliximab が奏功した一例. 九州リウマチ学会. 2005 年 9 月 17-18, 鹿児島.
  - 30) 川上 純, 江口勝美他. 関節リウマチの早期診断と早期からの骨病変進展予測の試み. 第 20 回日本臨床リウ



マチ学会総会. 平成 17 年 11 月 4-5 日, 神戸.

- 31) Tamai M, Eguchi K, et al. Early diagnosis of rheumatoid arthritis by serologic variables and magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints: results from prospective clinical examination. American College of Rheumatology, 69<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting. 2005. 11. 12-17, San Diego.
- 32) Arima K, Eguchi K, et al. Serum VEGF is greatly increased in patient with RS3PE syndrome. American College of Rheumatology, 69<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting. 2005. 11. 12-17, San Diego.
- 33) Kawakami A, Eguchi K, et al. Calcium/Calmodulin-dependent protein kinase II (Camkii) regulates apoptosis of synovial cells through the activation of Akt. American College of Rheumatology, 69<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting. 2005. 11. 12-17, San Diego.
- 34) Kamachi M, Eguchi K, et al. Cross-Talk between RNA splicing and signaling pathway alters caspase-8 gene expression at a post-transcriptional level in PBLs. American College of Rheumatology, 69<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting. 2005. 11. 12-17, San Diego.
- 35) Kamachi M, Eguchi K, et al. RNA splicing of caspase-8 alters through signaling pathway: its pathophysiological role in SLE. 第 35 回日本免疫学会総会・学術総会. 2005 年 12 月 13-15 日, 横浜.
- 36) 川上 純, 江口勝美他. CaMKII 阻害による滑膜線維芽細胞アポトーシスの増強. 第 35 回日本免疫学会総会・学術総会. 2005 年 12 月 13-15 日, 横浜.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得  
なし

#### 2. 実用新案登録

なし

#### 3. その他

なし

表1. RAに進展するUAの特徴 - I

MRI所見	対称性 滑膜炎	骨髄浮腫	骨浸蝕	骨髄浮腫 あるいは骨浸食	骨髄浮腫 かつ骨浸食
RA (52)	42 (80.8%)	25 (48.1%)	19 (36.5%)	29 (55.8%)	15 (28.8%)
UA or Non-RA (23)	8 (34.8%)	1 (4.3%)	3 (13.0%)	4 (17.4%)	0 (0%)

血清マーカー	抗CCP抗体	IgM-RF	抗CCP抗体 およびIgM-RF	抗CCP抗体 かつIgM-RF
RA (52)	32 (61.5%)	33 (63.5%)	40 (76.9%)	28 (53.8%)
UA or Non-RA (23)	5 (21.7%)	6 (26.1%)	10 (43.5%)	1 (4.3%)

表2. RAに進展するUAの特徴 - II

1年後のRAへの進展

あり      なし

初回 骨髄浮腫陽性 (26名)	25名	1名	96.2%	$P = 0.0002$
骨髄浮腫陰性 (49名)	27名	22名	55.1%	

1年後のRAへの進展

あり      なし

初回 抗CCP抗体陽性 (37名)	32名	5名	86.5%	$P = 0.0015$
抗CCP抗体陰性 (38名)	20名	18名	52.6%	

表3. RAに進展するUAの特徴 - III

		1年後のRAへの進展	
		あり	なし
初回	骨髄浮腫、抗CCP抗体 ともに陽性(17名)	17名	0名
	骨髄浮腫、抗CCP抗体 どちらか陽性(30名)	23名	6名
	骨髄浮腫、抗CCP抗体 ともに陰性(28名)	11名	17名
			100% $P = 0.12$
			79.3% $P = 0.003$
			$P < 0.0001$
			39.2%
		1年後のRAへの進展	
		あり	なし
初回	抗CCP抗体、IgM-RF ともに陽性(29名)	28名	1名
	抗CCP抗体、IgM-RF どちらか陽性(21名)	12名	9名
	抗CCP抗体、IgM-RF ともに陰性(25名)	12名	13名
			96.6% $P = 0.009$
			57.1% $P = 0.31$
			$P = 0.0001$
			48%