

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

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18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 江口 勝美

平成19（2007）年3月

— 目 次 —

I. 構成員名簿	1
II. 総括研究報告書	
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 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座（第一内科） 江口勝美	3
III. 分担研究報告書	
i) リウマチ膠原病が疑われた新患症例における抗 CCP 抗体と MMP-3 の測定意義 新潟大学医学部保健学科 中野正明	15
ii) 抗環状シトルソン抗体 (抗 CCP 抗体) の特異性に関する研究 長崎医療センター 病因解析研究部 右田清志	19
iii) 関節リウマチにおける TNF 阻害療法の自己抗体による効果予測に関する研究 京都大学大学院医学研究科臨床免疫学 三森経世	21
iv) コンパクト MRI を用いた関節リウマチの早期診断法の確立に関する研究 筑波大学大学院人間総合科学研究科先端応用医学専攻臨床免疫学 住田孝之	27
v) 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 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 上谷雅孝	31
vi) 関節リウマチに進展する早期関節炎の鑑別と早期からの関節破壊の予知に関する研究 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座（第一内科） 江口勝美	35
vii) 日本人集団における関節リウマチ発症および臨床経過関連遺伝子の検討 筑波大学大学院人間総合科学研究科社会環境医学専攻 土屋尚之	45
viii) CIITA トランスジェニックマウスによる実験的関節リウマチ発症モデルを用いた、サラズスルファピリジンによる炎症性関節炎の治療法の検討結果 名古屋市立大学大学院医学研究科細胞分子生物学 岡本 尚	49
ix) 関節リウマチの新規治療薬に関する研究 神戸大学医学部保健学科 塩沢俊一	55
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	59
V. 研究成果の刊行物・別冊（主なもの）	73

I. 構成員名簿

平成 18 年度 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業
 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（江口班）
 構成員名簿

	氏名	職名	所属	所属施設の所在地
主任研究者	江口勝美	教授	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 展開医療科学講座（第一内科）	〒852-8501 長崎市坂本 1-7-1
分担研究者	中野正明	教授	新潟大学医学部保健学科	〒951-8518 新潟市旭町通二番町 746 番地
	右田清志	病因解析 研究部長	長崎医療センター病因解析研究部	〒856-8562 長崎県大村市久原 2 丁目 1001-1
	三森経世	教授	京都大学大学院医学研究科臨床免疫学	〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54
	住田孝之	教授	筑波大学大学院人間総合科学研究科 先端応用医学専攻臨床免疫学	〒305-8575 つくば市天王台 1-1-1
	上谷雅孝	教授	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	〒852-8501 長崎市坂本 1-7-1
	土屋尚之	教授	筑波大学大学院人間総合科学研究科 社会環境医学専攻	305-8575 つくば市天王台 1-1-1
	岡本 尚	教授	名古屋市立大学大学院医学研究科 細胞分子生物学	〒467-8601 名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄 1
	塩沢俊一	教授	神戸大学医学部保健学科	〒654-0142 神戸市須磨区友が丘 7-10-2

Ⅱ. 総括研究報告書

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

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展開医療科学講座 (第一内科) 教授

研究要旨

私たちは診断未確定関節炎 (UA) 患者の臨床経過を初診時から前向きに追跡し、RA の早期診断ならびに関節破壊進行を予測する因子を抽出し、早期治療開始基準の作成を行った。

まず、前年度 江口班は [RA の早期診断基準] を作成した。①抗 CCP 抗体あるいは IgM-RF、②MRI 画像による対称性手・指滑膜炎、③MRI 画像による骨髄浮腫あるいは骨浸蝕像、この3項目中2項目以上が陽性を RA に移行する RA 前期と診断した。その感度 83%、特異度 85%、陽性予測値 93%、陰性予測値 67%、診断確度 83%であった。

今回、関節炎を発症して間もない時期 (平均 4.6 ヶ月) の UA 患者の臨床経過を前向きに追跡した。1 年後に RA と確定診断された群と UA のままかあるいは RA 以外のリウマチ・膠原病疾患を呈した群の2群に分類した。初診時の所見で RA への進展予測に最も有用な血清マーカーは抗 CCP 抗体で、MRI 所見では骨髄浮腫であった。抗 CCP 抗体と骨髄浮腫の組み合わせでは、初診時に両者とも陽性症例は全例が 1 年後には RA に進展した。IgM-RF は抗 CCP 抗体と比較して特異度は落ちるが、骨髄浮腫との組み合わせで効率よく RA への進展を予測することができた。

以上の結果から、前年度提唱した RA の早期診断基準の妥当性を検証することができた。一方、MRI 撮像は検査が煩雑で、施設に限られ、高額であるなど欠点を持ち合わせているので、コンパクト MRI 装置を開発し、リウマチ専門外来に設置して解析を行った。コンパクト MRI は通常の MRI 画像と比較して、現時点では未だ画像の質が落ちるが、今後この装置の更なる改良が期待される。

次に、臨床経過、特に関節破壊進行の予測について検討した。関節破壊の進展を Δ Sharp Genant スコアで評価すると、初診時に①抗 CCP 抗体と骨髄浮腫もしくは、②IgM-RF と骨髄浮腫が陽性の UA 群は、RA に移行するとともに関節破壊が進展した。上記診断基準は、関節破壊進行を予測する基準であるとともに、「早期治療開始基準」とも見做すことができる。

遺伝子解析では、IL-10 プロモーター多型と RA の重症度との関連が示唆された。また、抗 CCP 抗体陽性 RA は HLA-DRB1*SE や PADI4 高発現遺伝子多型ディプロタイプと、抗 CCP 抗体陰性 RA は HLA-DRB1*0901 と関連した。

関節炎発症早期は炎症変化が強く、この時期に積極的に治療すると、寛解・治癒を導入することができるという提唱されている (window of opportunity hypothesis)。岡本らは抗リウマチ薬 SASP、塩沢らは新規治療薬 c-Fos/AP-1 阻害薬がマウス II 型コラーゲン II 型関節炎 (CIA) の発症初期を著明に抑制することを見出した。特に、c-Fos/AP-1 阻害薬は第 1 相臨床試験も終了し、副作用も少ないことから、次世代の寛解・治癒を導入する薬剤と期待される。

(分担研究者氏名・所属機関・職名)

中野正明：新潟大学医学部保健学科 教授
右田清志：長崎医療センター病因解析研究部 病因解析研究部長
三森経世：京都大学大学院医学研究科臨床免疫学 教授
住田孝之：筑波大学大学院人間総合科学研究科先端応用医学専攻臨床免疫学 教授
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
土屋尚之：筑波大学大学院人間総合科学研究科社会環境医学専攻 教授

岡本 尚：名古屋市立大学大学院医学研究科細胞分子生物学 教授
塩沢俊一：神戸大学医学部保健学科 教授

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) 治療は、生物学的製剤が導入され、将に大変革の時、パラダイムの転換期を迎えている。本製剤は関節炎や生活の質 (QOL) を改善するだけでなく、関節破

壊を阻止もしくは修復することができる。最近の研究では、RA と確定診断されて早期 (3 年以内) に生物学的製剤などで積極的に治療を行うことにより、約 50% に寛解を導入することができる」と報告された。また、関節炎を発症した早期に積極的に治療を施行すると、寛解・治癒を導入できるという therapeutic window of opportunity hypothesis が提唱されたことから、RA を可能な限り早期に診断し、関節破壊進行を予測し、早期治療を開始する基準が待望されている。

現在、RA は ACR 1987 年改訂分類基準に基づいて確定診断される。しかし、本分類基準は RA の早期診断には不相当であることは衆目の一致するところである。RA を早期に診断することは種々の試みがなされてきたが、世界的に認められるような基準は未だ皆無である。

今回、臨床所見、自己抗体、血清学的所見、画像所見、組織学的所見、疾患感受性遺伝子などを解明し、RA を早期に診断し、関節破壊進行を予測し、且つ早期治療を開始する基準を作成した。さらに、関節炎発症早期に治療を開始することにより、寛解・治癒を目指すことができることから、生物学的製剤に替わる次世代の薬剤の開発も試みた。

I) リウマチ・膠原病が疑われた疾患症例における抗 CCP 抗体と MMP-3 の測定意義 (中野)

II) 抗環状シトルリン化ペプチド抗体 (抗 CCP 抗体) の特異性に関する研究 (右田)

III) 関節リウマチにおける TNF 阻害療法の自己抗体による効果予測に関する研究 (三森)

IV) コンパクト MRI を用いた関節リウマチの早期診断法の確立に関する研究 (住田)

V) 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 (上谷)

VI) 関節リウマチに進展する早期関節炎の鑑別と早期からの関節破壊の予知に関する研究 (江口)

VII) 日本人集団における関節リウマチ発症及び臨床経過関連遺伝子の検討 (土屋)

VIII) CHITA トランスジェニックマウスによる実験的関節リウマチ発症モデルを用いた、サラゾスルファピリジンによる炎症性関節炎の治療法の検討結果 (岡本)

IX) 関節リウマチの新規治療薬に関する研究

(塩沢)

B. 研究方法

I) リウマチ・膠原病が疑われた疾患症例における抗 CCP 抗体と MMP-3 の測定意義 (中野)

リウマチ・膠原病が疑われた新患 323 症例 (男性 56 名、女性 267 名) が対象である。初診時に抗 CCP 抗体、MMP-3、リウマトイド因子 (RF) を測定し、最終診断名と対比し、RA の早期診断に有用な検査項目を抽出した。

II) 抗環状シトルリン化ペプチド抗体 (抗 CCP 抗体) の特異性に関する研究 (右田)

対象は RA (50 名)、1 型自己免疫性肝炎 (AIH; 55 名)、原発性胆汁性肝硬変症 (PBC; 75 名)、C 型慢性肝炎 (46 名) である。これらの患者の血清を用い、RF、抗 CCP 抗体を測定した。

III) 関節リウマチにおける TNF 阻害療法の自己抗体による効果予測に関する研究 (三森)

対象は TNF 阻害療法を施行した RA 患者のうち、治療前後で血清を採取していた 37 症例 (インフリキシマブ 26 症例、エタネルセプト 11 症例) である。抗 CCP 抗体と抗カルパスタチン (CS) 抗体、RF、MMP-3 を測定し、治療前後のこれらの変動と EULAR 反応性による臨床効果との関連につき検討した。

IV) コンパクト MRI を用いた関節リウマチの早期診断法の確立に関する研究 (住田)

コンパクト MRI 装置 (磁束密度 0.2T、磁石重量 500kg) を開発し、筑波大学附属病院外来の一角に設置した。早期 RA 11 例、RA 診断前 26 例を対象として、抗 CCP 抗体とコンパクト MRI 所見との相関性について検討した。

V) 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 (上谷)

初診時 UA で経過観察し、RA に移行した症例 74 例 (男 15 名、女 59 名) の 145 手関節 (両手 71 名、片手 3 名) を対象とした。初回 MRI において骨変化があった患者群 (39 名) と骨変化がなかった患者群 (35 名) に大別した。更に左右の手について骨変化のあった群 (61 関節) となかった群 (84 関節) に分け、単純骨 X 線所見の経過と比較した。単純骨 X 線所見の関節破壊の進行度は modified Sharp-Genant 法を用いた。

VI) 関節リウマチに進展する早期関節炎の鑑

別と早期からの関節破壊の予知に関する研究 (江口)

早期関節炎クリニックを開設した。登録時診断未確定関節炎 (undifferentiated arthritis; UA) 症例を前向きに臨床経過を追跡した。6ヶ月間隔で血清学的検査、画像検査 (単純骨 X線、MRI 撮像) を実施した。登録時から1年以上経過した症例で RA か UA あるいは非 RA であるのか分類した。また、登録時に HLA-DRB1 タイピング、MMP 遺伝子多型、PADI4 遺伝子多型を解析した。

VII) 日本人集団における関節リウマチ発症及び臨床経過関連遺伝子の検討 (土屋)

日本人 RA 543 症例、健常者 686 症例の IL-10 遺伝子プロモーター多型 (-1082A>G、-819T>C、-592A>C) の遺伝子型を決定し、臨床所見との関連を検討した。前向き研究に参加した発症1年以内の早期 RA 110 症例において抗 CCP 抗体と HLA-DRB1 遺伝子型との関連を検討した。

VIII) CIITA トランスジェニックマウスによる実験的関節リウマチ発症モデルを用いた、サラゾスルファピリジンによる炎症性関節炎の治療法の検討結果 (岡本)

DBA/1 マウス (H2^d) に MHC クラス II 群の転写活性化因子である CIITA 遺伝子を導入し、トランスジェニックマウス (DICC マウス) を作製した。このマウスのコラーゲン誘発関節炎 (CIA) をサラゾスルファピリジン (SASP) が抑制するか検討した。

IX) 関節リウマチの新規治療薬に関する研究 (塩沢)

c-Fos の DNA への結合の溶液中 3 次元構造を分子シミュレーションで算出し、立体構造を鍵穴として薬物をコンピューター上で CADD (computer-assisted drug design) により、c-Fos/AP-1 阻害剤を分子設計した。本剤のマウス II 型コラーゲン関節炎 (CIA) に対する効果を検討した。

(倫理面への配慮)

全ての研究は、各施設の遺伝子倫理委員会の審査を受け、承認を受けた研究計画に則って実施された。検体は匿名化され、個人情報と切り離された形で研究に提供された。

C. 研究結果

I) リウマチ・膠原病が疑われた疾患症例における抗 CCP 抗体と MMP-3 の測定意義

(中野)

1) 最終診断は、1 群 ; RA (66 名)、2 群 ; RA 以外の膠原病・自己免疫疾患 (111 名)、3 群 ; 上記以外の疾患 (146 名) であった。2) 1 群、2 群、3 群の RF 陽性率は順に 77%、56%、22%で、抗 CCP 抗体の陽性率は順に 79%、4%、3%で、MMP-3 の異常高値例の割合は 52%、0%、1%であった。3) 抗 CCP 抗体陽性あるいは MMP-3 異常高値のいずれかを認める症例は、1 群では 66 例中 61 例 (92%) と高率に認められたが、2 群では 4 例 (4%)、3 群では 5 例 (3%) に過ぎなかった。4) 抗 CCP 抗体と MMP-3 を相加的に評価することで、RA における感度が上昇し (92%)、特異度も高く維持された (96%)。

II) 抗環状シトルリン化ペプチド抗体 (抗 CCP 抗体) の特異性に関する研究 (右田)

1) RF の陽性率は、C 型慢性肝炎 22.2% (8/45)、PBC 17.8% (13/73)、AIH 23.6% (13/55)、RA 81.3% (39/48) であった。2) 抗 CCP 抗体の陽性率は、C 型慢性肝炎 0% (0/45)、PBC 2.7% (2/73)、AIH 10.9% (6/55)、RA 89.5% (43/48) であった。3) 抗 CCP 抗体が検出された PBC 2 例、AIH 6 例の患者のうち、AIH の 1 例を除き、全例が RA を合併していた。

III) 関節リウマチにおける TNF 阻害療法 of 自己抗体による効果予測に関する研究 (三森)

1) 抗 CCP 抗体は治療前に 84% (31/37 例) に陽性がみられた。本抗体の治療前後の変動は、上昇が 12 例、不変 4 例、低下 16 例であった。抗 CCP 抗体の変動と EULAR 反応性の関連性を検討すると、抗体価低下群 16 例中には good response を 8 例認め、no response が存在しなかった。一方、上昇群 12 例では good response は 1 例のみと少なく、no response が 2 例存在した。2) 抗 CS 抗体は 43% (6/37 例) で陽性であり、治療前後で有意な変化はなく、変動パターンと EULAR 反応性との関連も一定の傾向は認められなかった。3) RF は 95% (35/37 例) が陽性であった。RF の変動と EULAR 反応性との関連については、RF 上昇または不変の 5 例では no response が 3 例で、good response が認められなかったのに対し、RF 低下ないし陰性例には good response の全例が含まれ、no response は存在しなかった。4) MMP-3 は

95%の症例において高値であったが、治療後には有意に低下した。MMP-3が上昇していた5例と不変であった2例の中には、RFと同様に good response は存在せず、また good response であった14例全例において MMP-3 は低下していた。

IV) コンパクト MRI を用いた関節リウマチの早期診断法の確立に関する研究 (住田)

1) コンパクト MRI の STIR 画像では、骨髄浮腫、滑膜炎、腱滑膜炎などを描出することができた。2) T1 強調画像の断層像では、単純 X 線では判別できない小さな骨びらんを描出することができた。3) 早期 RA 症例では、抗 CCP 抗体陽性例の頻度は 63.6%で、コンパクト MRI 所見陽性例は 100%であった。MRI 画像上の関節炎スコア (筑波大学方式) の平均値は 6.727 であった。

V) 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 (上谷)

1) 初診時 MRI で骨変化のあった群は、なかった群と比較して、初診時の RF 陽性率 (76.9% vs 57.0%)、抗 CCP 抗体陽性率 (82.1% vs 60.0%)、CRP 平均値 (2.50 vs 1.20)、MMP-3 値 (200.7 vs 106.3) が有意に高かった。2) MRI で骨変化を認めた手は認めなかった手と比較して、X線スコアの値が有意に高く (2.6 vs 0.5)、滑膜炎の活動性 (E-rate) も高値を示した (9.3 vs 6.4)。3) その後の経過観察では初回 MRI で骨変化のあった関節で Δ Sharp Genant スコアの進行関節の頻度が有意に高かった (60.7% vs 17.9%)。4) 1~3 回目の MRI 所見のいずれかで骨変化がみられた関節で、 Δ Sharp Genant スコアの進行がみられる頻度は 62.3%であったが、1~3 回のいずれの MRI でも骨変化がない場合は Δ Sharp Genant スコアで進行が認められる関節の割合は 5.9%であった。

VI) 関節リウマチに進展する早期関節炎の鑑別と早期からの関節破壊の予知に関する研究 (江口)

1) RA を早期に診断する基準を作成した。UA から RA への進展予測に有用な所見として血清マーカーでは抗 CCP 抗体、IgM-RF、MMP-3 が、MRI 画像所見では対称性滑膜炎、骨髄浮腫、骨浸蝕像が抽出された。①抗 CCP 抗体あるいは IgM-RF、②MRI 画像による対称性手・指滑膜炎、③MRI 画像による骨髄浮腫あるいは骨浸蝕、この3項目中

2項目以上を RA に進展する RA 前期と診断すると、感度 83%、特異度 85%、陽性予測値 93%、陰性予測値 67%、診断確度 83%であった。2) 特に、抗 CCP 抗体と骨髄浮腫、IgM-RF と骨髄浮腫を有する症例は、1年後には全例が UA から RA に移行した。3) 関節破壊進行の予測では、抗 CCP 抗体と骨髄浮腫、IgM-RF と骨髄浮腫を保有するものは関節破壊が進行した。4) HLA-DR タイピングでは、HLA-DRB1*0405 アリルが早期 RA では最も高頻度に検出される SE であった。PADI4 高発現遺伝子多型ディプロタイプは抗 CCP 抗体陽性の RA 進展群にのみ検出された。MMP-3 発現調節部位遺伝子多型の検索では有意なものはなく、MMP-1 及び MMP-9 遺伝子発現調節部位多型の偏りと骨髄浮腫に相関を認めた。

VII) 日本人集団における関節リウマチ発症及び臨床経過関連遺伝子の検討 (土屋)

1) IL-10 プロモーター領域-1082、-819、-592 の3個所 SNP によって構成されるハプロタイプと日本人 RA の疾患感受性との有意な関連は検出されなかったが、関節破壊が進行した症例、手術歴を持つ患者群において ACC/ACC ディプロタイプ頻度の増加が検出された。2) RA と HLA-DR との関連を抗 CCP 抗体陽性群と陰性群別に検討したところ、HLA-DRB1*SE との関連は抗 CCP 抗体陽性群においてのみ認められた。抗 CCP 抗体陰性 RA では、HLA-DRB1*0901 との有意な関連が認められた。

VIII) CHITA トランスジェニックマウスによる実験的関節リウマチ発症モデルを用いた、サラゾスルファピリジンによる炎症性関節炎の治療法の検討結果 (岡本)

DICC マウスのコラーゲン誘発関節炎 (CIA) 発症率は SASP 高用量群では6匹中0匹 (0%)、低用量群では6匹中3匹 (50%) と、著しく低下した。関節炎スコアでみた重症度も著しく低下し、薬剤量との間に量反応性を認めた。

IX) 関節リウマチの新規治療薬に関する研究 (塩沢)

①新規に開発した c-Fos/AP-1 阻害剤はマウス II 型コラーゲン関節炎を発症前及び発症後のいずれの投与においても完全に抑制した。②IL-1 β などの炎症性サイトカイン及び MMP-3 は血中での蛋白及び mRNA レベ

ルで、また関節局所で mRNA レベルで抑制された。③抑制はルシフェラーゼアッセイ下に AP-1 特異的で、使用用量を越えて副作用を認めなかった。

D. 考察

I) リウマチ・膠原病が疑われた疾患症例における抗 CCP 抗体と MMP-3 の測定意義 (中野)

リウマチ・膠原病が疑われる新患症例に対して、抗 CCP 抗体と MMP-3 を併用して初期スクリーニングをすることにより、RA の早期診断が可能となった。

II) 抗環状シトルリン化ペプチド抗体 (抗 CCP 抗体) の特異性に関する研究 (右田)

PBC では 2 例 (2.7%)、AIH では 6 例 (10.4%) に検出されたが、AIH の 1 例を除いて全例に RA を合併していた。以上のことから、抗 CCP 抗体の RA に対する特異性が示された。

III) 関節リウマチにおける TNF 阻害療法による自己抗体による効果予測に関する研究 (三森)

抗 CCP 抗体は TNF 阻害薬治療前後の変動が TNF 阻害療法の有効性をある程度反映する可能性が示唆された。一方、抗 CS 抗体に関しては、TNF 阻害療法による治療前後の変動や、臨床効果との関連性についても、一定の傾向は認められなかった。RF 価の変動は TNF 阻害薬の臨床効果とより顕著に関連していた。MMP-3 にも同様な傾向が認められたが、効果予測という面からは RF が最も優れていた。

IV) コンパクト MRI を用いた関節リウマチの早期診断法の確立に関する研究 (住田)

コンパクト MRI による早期 RA の画像は、単純骨 X 線画像や臨床症状・所見からでは検出できない病態を描出することが可能であり、早期 RA の診断に有用と考えられた。

V) 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 (上谷)

MRI 画像にみられる骨変化としては骨髓浮腫と骨浸蝕像があるが、骨髓浮腫は滑膜炎の活動性と関連が強く、関節軟骨下骨の bare area の炎症性変化を反映していると推測された。今回の検討からも MRI 画像上の骨変化が単純骨 X 線上の関節破壊の進行と相関することが示唆された。しかし、初回 MRI で比較的強い骨変化を認められる部位でも

単純骨 X 線所見の関節破壊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 画像で骨変化が消退していた。また、逆もみられ、RA の活動性は一定したものでなく、治療の影響を考慮にすると、一定期間は経過をみる必要があると考えられた。

VI) 関節リウマチに進展する早期関節炎の鑑別と早期からの関節破壊の予知に関する研究 (江口)

UA から RA への進展が予測される初診時検査所見では血清マーカー (抗 CCP 抗体、IgM-RF、MMP-3) と MRI 画像所見 (対称性滑膜炎、骨髓浮腫、骨浸蝕像) が有用であった。この結果により、前年度提唱した RA の早期診断基準の妥当性を検証することができた。関節破壊進行の予測では、MRI 画像所見の滑膜炎、骨髓浮腫、骨びらんが最も優れた予測因子であり、MRI 画像所見の骨髓浮腫は炎症所見 (MMP-3、CRP)、自己抗体 (抗 CCP 抗体、IgM-RF)、疾患感受性遺伝子 (HLA-DRB1*0405) と関連していた。さらに、①抗 CCP 抗体あるいは IgM-RF、②MRI 画像による骨髓浮腫、の 2 項目とも陽性であれば関節破壊が進行した。

VII) 日本人集団における関節リウマチ発症及び臨床経過関連遺伝子の検討 (土屋)

日本人において、RA の臨床経過と IL-10 プロモーターハプロタイプとの関連が示唆された。抗 CCP 抗体陽性 RA は HLA-DRB1*SE と、抗 CCP 抗体陰性 RA は HLA-DRB1*0901 と関連することが示された。VIII) CIITA トランスジェニックマウスによる実験的関節リウマチ発症モデルを用いた、サラゾスルファピリジンによる炎症性関節炎の治療法の検討結果 (岡本)

CIITA トランスジェニックマウス (DICC マウス) にコラーゲン誘発関節炎 (CIA) を惹起させた。抗リウマチ薬の SASP は関節炎発症初期の炎症を著明に抑制した。

IX) 関節リウマチの新規治療薬に関する研究 (塩沢)

新規治療薬 c-Fos/AP-1 阻害薬は、関節炎初期に作動する IL-1 α と MMP を特異的に阻害する初めての薬剤である。今後、RA の治療薬として臨床効果が期待される。

E. 結論

RA を早期に診断する基準を作成し、その妥当性を検証した。前年度、江口班は RA の

[早期診断基準案] を提唱した。①抗 CCP 抗体あるいは IgM-RF、②MRI 画像による対称性手・指滑膜炎、③MRI 画像による骨髄浮腫あるいは骨浸蝕像、この3項目中2項目以上が陽性を RA に進展する RA 前期と診断すると、感度 83%、特異度 85%、陽性予測値 93%、陰性予測値 67%、診断確度 83%であった。

今回、関節炎を発症した診断未確定関節炎症例(関節痛出現して平均4.6ヶ月)を12ヶ月経過観察し、初診時検査所見で RA 発症の予測に重要なマーカーを抽出した。UA から RA への進展が予測される初診時検査所見は血清学的検査では抗 CCP 抗体、IgM-RF、MMP-3 が、MRI 画像所見では対称性滑膜炎、骨髄浮腫、骨浸蝕像が抽出された。特に初診時抗 CCP 抗体、IgM-RF、骨髄浮腫が陽性であれば、1年後に RA と高率に確定診断できた。特に、①抗 CCP 抗体あるいは IgM-RF、②骨髄浮腫、の2項目が陽性であれば、1年後には全例が RA に移行した。

以上の結果から、前年度提唱した RA の早期診断基準の妥当性を検証することができた。この RA の早期診断基準は、世界的にも注目を浴びている。一方、MRI 撮像は検査が煩雑で、施設も限られ、高額であるなど欠点を持ち合わせているので、コンパクト MRI 装置を開発し、リウマチ専門外来に設置して解析を行った。コンパクト MRI は通常の MRI 画像に比較して、現時点では未だ画像の質が落ちるが、今後、この装置の更なる改良が期待される。

次に、臨床経過、特に関節破壊進行の予測についての研究成果を記載する。UA から RA に移行した症例で関節破壊進行を予測した。初診時 MRI 画像で骨変化(骨髄浮腫や骨浸蝕像)を検出した症例は、1~2年後に関節破壊が高率に進行した。

一方、MRI 画像で骨変化を検出しなかった症例は、ほとんどが関節破壊を来さなかった。すなわち、MRI 画像で検出される骨変化は単純骨 X 線で検出される骨びらんには先行することが明白である。MRI 画像で検出される骨変化は炎症所見(MMP-3、CRP)、自己抗体(抗 CCP 抗体、IgM-RF)、HLA-DRB1*0405 と関連し、これらの初診時検査所見が関節破壊進展を予測する因子と考えられた。特に、①IgM-RF あるいは抗 CCP 抗体、②MRI 画

像による骨髄浮腫、の2項目を満たす症例は、1年後に RA に移行すると同時に、関節破壊が進行した。上記診断基準は、[関節破壊進行を予測する基準] であると共に、[早期治療開始基準] とも見做することができる。

遺伝子解析では IL-10 プロモーター多型と RA の重症度との関連が示唆された。また、抗 CCP 抗体陽性 RA は HLA-DRB1*SE や PADI4 感受性ディプロタイプと、抗 CCP 抗体陰性 RA は HLA-DRB1*0901 と関連した。関節炎発症早期は炎症性変化が強く、この時期に積極的に治療すると寛解・治癒を導入することができる(window of opportunity hypothesis)。岡本らは抗リウマチ薬 SASP、塩沢らは新規治療薬 c-Fos/AP-1 阻害薬がマウス II 型コラーゲン関節炎(CIA)の炎症初期を著明に抑制することを見出した。特に c-Fos/AP-1 阻害薬は副作用も少なく、次世代の薬剤で、RA の寛解・治癒を導入することができる(window of opportunity hypothesis)と期待される。

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) Tanaka F, Kawakami A, Iwanaga N, Tamai M, Izumi Y, Aratake K, Arima K, Kamachi M, Nakamura H, Huang M, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. Infliximab is effective for Takayasu arteritis refractory to glucocorticoid and methotrexate. Intern Med 45 (5): 313-316, 2006.
- 2) Nakamura H, Kawakami A, Eguchi K. Mechanisms of autoantibody production and the relationship between autoantibodies and the clinical manifestations in Sjögren's syndrome. Transl Res 148 (6): 281-288, 2006.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Taura N, Yatsuhashi H, Hamasaki K, Nakao K, Daikoku M, Ueki T, Yano K, Matsumoto T, Ishibashi H, Eguchi K. Increasing hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma mortality and aging: Long term trends in Japan. *Hepatol Res* 34: 130-134, 2006.
 - 6) Mizutori Y, Saitoh O, Eguchi K, Nagayama Y. Adenovirus encoding the thyrotropin receptor A-subunit improves the efficacy of dendritic cell-induced Graves' hyperthyroidism in mice. *J Autoimmun* 26 (1): 32-6, 2006.
 - 7) Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, Neriishi K, Akahoshi M, Nakashima E, Ashizawa K, Hida A, Soda M, Fujiwara S, Yamada M, Ejima E, Yokoyama N, Okubo M, Sugino K, Suzuki G, Maeda R, Nagataki S, Eguchi K. Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid diseases in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55-58 years after radiation exposure. *JAMA* 295 (9): 1011-1022, 2006.
 - 8) Kawasaki E, Awata T, Ikegami H, Kobayashi T, Maruyama T, Nakanishi K, Shimada A, Uga M, Kurihara S, Kawabata Y, Tanaka S, Kanazawa Y, Lee I, Eguchi K. Systematic search for single nucleotide polymorphisms in a lymphoid tyrosine phosphatase gene (PTPN22): association between a promoter polymorphism and type 1 diabetes in Asian populations. *Am J Med Genet A* 140 (6): 586-593, 2006.
 - 9) Kawasaki E, Matsuura N, Eguchi K. Type 1 diabetes in Japan. *Diabetologia* 49 (5): 828-836, 2006.
 - 10) 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.
 - 11) Izumi Y, Tominaga M, Iwanaga N, Huang M, Tanaka F, Aratake K, Arima K, Tamai M, Kamachi M, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Kawakami A, Eguchi K. Twenty-four-week follow-up examination of a leukocytapheresis therapy in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 16 (1): 20-23, 2006.
 - 12) Miyasaka N, Takeuchi T, Eguchi K. Guidelines for the proper use of etanercept in Japan. *Mod Rheumatol* 16 (2): 63-67, 2006.
 - 13) Nakao K, Hamasaki K, Ichikawa T, Arima K, Eguchi K, Ishi N. Suevivin downregulation by siRNA sensitizes human hepatoma cells to TRAIL-induced apoptosis. *Oncology Reports* 16: 389-392, 2006.
 - 14) Satoh K, Shirabe S, Eguchi K, Yamauchi A, Kataoka Y, Niwa M, Nishida N, Katamine S. 14-3-3 protein, total tau and phosphorylated tau in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease and neurodegenerative disease in Japan. *Cell Mol Neurobiol* 26 (1):45-52, 2006.
 - 15) Okuda K, Inoue A, Okada M, Murata Y, Kakuta S, Jigami T, Kubo S, Shiraishi H, Eguchi K, Motomura M, Akiyama T, Iwakura Y, Higuchi O, Yamanashi Y. The muscle protein Dok-7 is essential for Neuromuscular synaptogenesis. *Science* 23 (312): 1802-1805, 2006.
 - 16) Takeshita S, Nakamura H, Kawakami A, Fukushima T, Gotoh T, Ichikawa T, Tsujino A, Ida H, Toriyama K, Hayashi T, Eguchi K. Hepatitis B-related polyarteritis nodosa presenting necrotizing vasculitis in the hepatobiliary system successfully treated with lamivudine, plasmapheresis and glucocorticoid. *Intern Med* 45 (3): 145-9, 2006.
 - 17) Tamai M, Kawakami A, Tanaka F, Miyashita T, Nakamura H, Iwanaga N, Izumi Y, Arima K, Aratake K, Huang M, Kamachi M, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. Significant inhibition of TRAIL-mediated fibroblast-like synovial cell apoptosis by IFN-gamma through JAK/STAT pathway by translational regulation. *J Lab Clin Med* 147 (4): 182-90, 2006.
 - 18) Nishimura D, Ishikawa H, Matsumoto K, Shibata H, Motoyoshi Y, Fukuta M, Kawashimo H, Goto T, Taura N, Ichikawa T, Hamasaki K, Nakao K, Umezawa K, Eguchi K. DHMEQ, a novel NF-kappaB inhibitor, induces apoptosis and cell-cycle arrest in human hepatoma cells. *Int J Oncol* 29(3): 713-9, 2006.
 - 19) Tsurumaru M, Kawasaki E, Ida H, Migita K, Moriuchi A, Fukushima K, Fukushima T, Abiru N, Yamasaki H, Noso S, Ikegami H, Awata T, Sasaki H, Eguchi K. Evidence for

- the role of small ubiquitin-like modifier 4 as a general autoimmunity locus in the Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab* 91(8):3138-43, 2006.
- 20) Taura N, Hamasaki K, Nakao K, Ichikawa T, Nishimura D, Goto T, Fukuta M, Kawashimo H, Miyaaki H, Fujimoto M, Kusumoto K, Motoyoshi Y, Shibata H, Inokuchi K, Eguchi K. Aging of patients with hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma: long-term trends in Japan. *Oncol Rep* 16(4):837-43, 2006.
 - 21) Taura N, Hamasaki K, Nakao K, Ichikawa T, Nishimura D, Goto T, Fukuta M, Kawashimo H, Fujimoto M, Kusumoto K, Motoyoshi Y, Shibata H, Eguchi K. The impact of newer treatment modalities on survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4(9):1177-83, 2006.
 - 22) Motoyoshi Y, Kaminoda K, Saitoh O, Hamasaki K, Nakao K, Ishii N, Nagayama Y, Eguchi K. Different mechanisms for anti-tumor effects of low- and high-dose cyclophosphamide. *Oncol Rep* 16(1):141-6, 2006.
 - 23) Kawasaki E, Eguchi K. Genetics of fulminant type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 1079:24-30, 2006.
 - 24) Izumi Y, Ida H, Huang M, Iwanaga N, Tanaka F, Aratake K, Arima K, Tamai M, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Kawakami A, Anderson P, Eguchi K. Characterization of peripheral natural killer cells in primary Sjogren's syndrome: impaired NK cell activity and low NK cell number. *J Lab Clin Med* 147(5):242-9, 2006.
 - 25) 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.
 - 26) Tamai M, Kawakami A, Iwanaga N, Fujikawa K, Tanaka F, Aramaki T, Izumi Y, Aratake K, Arima K, Kamachi M, Nakamura H, Huang M, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. Examination of IgM rheumatoid factor (IgM-RF) and anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP Ab) in Japanese patients with palindromic rheumatism. *Intern Med* 45(12):795-7, 2006.
 - 27) Kawasaki S, Nakamura H, Honda E, Iwanaga N, Kawakami A, Ida H, Origuchi T, Honda S, Tsuchihashi Y, Yoshimine H, Eguchi K. Tacrolimus as a reinforcement therapy for a patient with MPO-ANCA-associated diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Rheumatol* 2006.
 - 28) Ida H, Aramaki T, Arima K, Origuchi T, Kawakami A, Eguchi K. Successful treatment using tacrolimus (FK506) in a patient with TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) complicated by monocytic fasciitis. *Rheumatology (Oxford)* 45(9):1171-3, 2006.
 - 29) Eguchi H, Tsujino A, Kaibara M, Hayashi H, Shirabe S, Taniyama K, Eguchi K. Acetazolamide acts directly on the human skeletal muscle chloride channel. *Muscle Nerve* 34(3):292-297, 2006.
 - 30) Takeshita S, Nakamura H, Kawakami A, Fukushima T, Gotoh T, Ichikawa T, Tsujino A, Ida H, Toriyama K, Hayashi T, Eguchi K. Hepatitis B-related polyarteritis nodosa presenting necrotizing vasculitis in the hepatobiliary system successfully treated with lamivudine, plasmapheresis and glucocorticoid. *Intern Med* (3):145-9, 2006.
 - 31) Yamasaki S, Yagishita N, Sasaki T, Nakazawa M, Kato Y, Yamadera T, Bae E, Toriyama S, Ikeda R, Zhang L, Fujitani K, Yoo E, Tsuchimochi K, Ohta T, Araya N, Fujita H, Aratani S, Eguchi K, Komiya S, Maruyama I, Higashi N, Sato M, Senoo H, Ochi T, Yokoyama S, Amano T, Kim J, Gay S, Fukamizu A, Nishioka K, Tanaka K, Nakajima T. Cytoplasmic destruction of p53 by the endoplasmic reticulum-resident ubiquitin ligase 'Synoviolin'. *EMBO J* 26 (1): 113-122, 2007.
 - 32) 江口勝美. 抗リウマチ薬各論—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.
 - 33) 江口勝美. 回帰性リウマチ. 今日の治療指針, 医学書院, p91-100, 2006.
 - 34) 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 19: 7, 2006.
 - 35) 江口勝美, 折口智樹. 膠原病のステロイド療法の原則. ステロイドの使い方 コツと落とし穴, 中山書店, p40-41, 2006.
 - 36) 江口勝美, 折口智樹. 関節リウマチ. 内科 97 (4): 603-607, 2006.

- 37) 江口勝美, 折口智樹. NSAIDsの中止理由. NSAIDsの使い方 コツと落とし穴, 中山書店, p156, 2006.
- 38) 江口勝美, 折口智樹. アナキンラ (IL-1Ra). 最新医学 61 (5): 38-45, 2006.
- 39) 佐藤克也, 調 漸, 江口勝美. CJDの診断マーカー. Clinical Neuroscience 24 (3): 307-311, 2006.
- 40) 川崎英二, 福島慶子, 森内昭江, 古林正和, 福島徹也, 桑原宏永, 喜多篤志, 阿比留教生, 魚谷茂雄, 山崎浩則, 江口勝美. 少量インスリン投与により進展予防を試みたGAD抗体陽性インスリン非依存状態糖尿病の1例. 糖尿病 49 (4): 291-294, 2006.
- 41) 江口勝美. TNFと病態「序」. 炎症と免疫 14 (4): 39-40, 2006.
- 42) 江口勝美. 関節リウマチ治療のWindow of Opportunity. 治療学 40 (7): 39-42, 2006.
- 43) 江口勝美, 折口智樹. 悪性関節リウマチ. EXPERT 膠原病・リウマチ 改訂第2版, p218-226, 2006.
- 44) 安藤隆雄, 江口勝美. 病因の新たな展開. 日本臨床 64 (12): 2275-2278, 2006.
- 45) 上谷雅孝, 川上 純, 玉井慎美, 江口勝美, 神島 保, 佐川 昭. MRI, 超音波による関節リウマチの画像診断. リウマチ科 36 (3): 269-276, 2006.
- 46) 上谷雅孝, 高尾正一郎, 川上 純, 玉井慎美, 江口勝美. 関節リウマチのMRI診断. 分子リウマチ 3 (2): 67-72, 2006.
- 47) 上谷雅孝, 高尾正一郎, 川上 純, 玉井慎美, 江口勝美. 関節リウマチの画像診断—MRIを中心に—. カレントセラピー 24 (5): 18-22, 2006.
- 48) 藤本真澄, 中尾一彦, 藤川敬太, 西村大介, 市川辰樹, 濱崎圭輔, 江口勝美. 肝細胞癌合併C型肝硬変に発症し急速に敗血症性ショックに進展したEdwardsiella tarda 感染壊死性筋膜炎の1例. 肝臓 47(5): 273-274, 2006.
- 49) 江口勝美, 有馬和彦, 折口智樹. リウマチ・膠原病疾患. 総合臨床 55 (11): 2654-2661, 2006.
- 50) 厨 源平, 和泉泰衛, 佐藤 剛, 田中史子, 宮下賜一郎, 蒲池 誠, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美, 林徳真吉. 急速な前脛骨動脈閉塞により左下腿切断に至った皮膚型結節性多発動脈炎の1例. 日本内科学会雑誌 95 (4): 739-741, 2006.
- 51) 玉井慎美, 川上 純, 上谷雅孝, 江口勝美. 早期関節リウマチの診断と治療. Medical Practice 23 (4): 61-625, 2006.
- 52) 井田弘明, 江口勝美. TNFと遺伝性周期性発熱症候群. 炎症と免疫 14 (4): 518-525, 2006.
- 53) 川上 純, 玉井慎美, 江口勝美. アダリムマブの治療成績. リウマチ科 35 (5): 456-458, 2006.
- 54) 上谷雅孝, 高尾正一郎, 川上 純, 玉井慎美, 江口勝美. 関節リウマチの画像診断—MRIを中心に—. カレントセラピー 24 (5): 416-420, 2006.
- 55) 和泉泰衛, 江口勝美. RAに対する白血球除去療法. カレントセラピー 24 (5): 482-484, 2006.
- 56) 上谷雅孝, 高尾正一郎, 川上 純, 玉井新美, 江口勝美. 関節リウマチのMRI診断. 分子リウマチ 3 (2): 163-168, 2006.
- 57) 植木幸孝, 江口勝美. 白血球除去療法の現状と位置づけ. 九州リウマチ 25 (2): 93-98, 2006.
- 58) 岩永 希, 川上 純, 田中史子, 玉井慎美, 和泉泰衛, 有馬和彦, 荒武弘一郎, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 江口勝美, 折口智樹, 浦山 哲, 河部庸次郎, 坪井雅彦, 松岡直樹, 古山雅子, 宮下賜一郎, 右田清志, 柴富和貴, 中島宗敏, 塚田敏昭, 植木幸孝, 峰 雅宣, 福田孝昭. 関節リウマチに対するinfliximabの治療効果. 九州リウマチ 25 (2): 99-106, 2006.
- 59) 川尻真也, 植木幸孝, 高島宏行, 寺田 馨, 島田弘法, 江口勝美. 関節リウマチに対するエタネルセプトの治療効果. 九州リウマチ 25 (2): 107-114, 2006.
- 60) 福田俊平, 植木幸孝, 高島宏行, 寺田 馨, 島田弘法, 江口勝美. 関節リウマチに対するタクロリムスの治療効果. 九州リウマチ 25 (2): 115-119, 2006.
- 61) 塚田敏昭, 上谷雅孝, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美. 強直性脊椎炎との鑑別を要したosteitis condensans illiの一例. 九州リウマチ 25 (2): 158-161, 2006.
- 62) 川尻真也, 植木幸孝, 高島宏行, 寺田 馨, 江口勝美. 関節リウマチに対するエタネルセプトの治療効果. 九州リウマチ 26 (1): 15-22, 2006.

- 63) 植木幸孝, 才川 聡, 斉田裕子, 城風淳一, 江口勝美. リウマチ性疾患と顆粒球・リンパ球除去療法 1)関節リウマチ. リウマチ科 35 (3): 250-257, 2006.
- 64) 藤川敬太, 末永章人, 本村政勝, 福田 卓, 大江宜春, 江口勝美. 髄膜腫摘出後に発症したMycobacterium fortuitum髄膜炎の1例. 臨床神経学 46 (7): 480-484, 2006.
- 65) 川上 純, 玉井慎美, 岩本直樹, 藤川敬太, 有馬和彦, 中村英樹, 江口勝美. HTLV-I感染と関節リウマチ. 分子リウマチ 3 (4): 317-320, 2006.
- 66) 川上 純, 玉井慎美, 藤川敬太, 岩本直樹, 有馬和彦, 江口勝美, 上谷雅孝, 高尾正一郎, 青柳 潔. 関節リウマチの早期診断と早期からの骨病進展予測の試み. 臨床リウマチ 18 (4): 352-357, 2006.
- 67) 佐藤克也, 調 漸, 江口勝美. プリオン病における神経障害のメカニズム. Brain Medical メディカルレビュー社 18 (4): 323-326, 2006.
- 68) 中村龍文, 福島直美, 西浦義博, 井田弘明, 山田恭暉, 江口勝美. インデグリン阻害によるHTLV-I感染T細胞株における解析. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)免疫性神経疾患に関する調査研究 平成17年度統括・分担研究報告書 119-121, 2006.
- 69) 本村政勝, 白石裕一, 江口勝美, 吉村俊郎, 辻畑光宏, Vincent A. 本邦の抗MuSK抗体陽性重症筋無力症70症例の臨床的検討. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)免疫性神経疾患に関する調査研究 平成17年度総括・分担研究報告書 129-130, 2006.
- 3) Arima K, Eguchi K, et al. The increased production of VEGF-A is primary disorder in patients with RS3PE syndrome. European league against rheumatism annual European congress of rheumatology, 2006. 6. 21-24, Amsterdam.
- 4) Arima K, Eguchi K, et al. Functional promoter polymorphism of MMP-9 is related with bone marrow edema of anti-CCP negative patients. European league against rheumatism annual European congress of rheumatology, 2006. 6. 21-24, Amsterdam.
- 5) Ida H, Eguchi K, et al. Successful treatment using tacrolimus (FK506) in a patient with TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) complicated by monocytic fasciitis. The 12th Asia pacific league of associations for rheumatology congress, 2006. 8. 1-5, Kuala Lumpur.
- 6) Aramaki T, Eguchi K, et al. Alteration of natural killer (NK) cell activity in patients with rheumatoid arthritis treated by biologic agents. The 12th Asia pacific league of associations for rheumatology congress, 2006. 8. 1-5, Kuala Lumpur.
- 7) Kamachi M, Eguchi K, et al. Genomic plasticity of caspase-8 through mRNA splicing: A Pathophysiological role in activation of normal T cells and sle T cells. American college of rheumatology annual meeting, 2006. 11. 12-14, Washington, DC.
- 8) Tamai M, Eguchi K, et al. Bone marrow edema and autoantibodies are the predictor of progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis of Japanese population. American college of rheumatology annual meeting, 2006. 11. 12-14, Washington, DC.
- 9) Fujikawa K, Eguchi K, et al. Association of serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) level and bone damages in magnetic resonance imaging (MRI) of the wrists and finger joints in early-stage rheumatoid arthritis. American college of rheumatology annual meeting, 2006. 11. 12-14, Washington, DC.

2. 学会発表

- 1) Kawakami A, Eguchi K, et al. Examination of early joint damage in early-stage rheumatoid arthritis: Results from prospective clinical study. The 15th International Rheumatology Symposium, 2006. 4. 23-26, Nagasaki.
- 2) Tamai M, Eguchi K, et al. Bone marrow oedema and serologic autoantibodies predict progression to rheumatoid arthritis in patients with undifferentiated arthritis of Japanese population. European league against rheumatism annual European congress of rheumatology, 2006. 6. 21-24, Amsterdam.
- 10) 玉井慎美, 川上 純, 上谷雅孝, 有馬和彦, 藤川敬太, 井田弘明, 青柳 潔, 江口勝美. 関節リウマチの早期診断と予後予測の試み. 第103回日本内科学会講演会, 2006年4月14日~16日, 横浜.
- 11) 蒲池 誠, 江口勝美他. RNA スプライシングによる遺伝子の可塑性: SLE における SR 蛋白質翻訳後修飾の役割. 第

- 一例. 第50回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会, 2006年4月23日~26日, 長崎.
- 13) 荒牧俊幸, 江口勝美他. 関節リウマチ(RA)に対する生物学的製剤による悪性腫瘍発生リスクの検討: ナチュラル・キラー(NK)細胞への影響. 第50回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会, 2006年4月23日~26日, 長崎.
 - 14) 藤川敬太, 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50回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会, 2006年4月23日~26日, 長崎.
 - 15) 川上 純, 江口勝美他. アダリムマブ. 第50回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会, 2006年4月23日~26日, 長崎.
 - 16) 蒲池 誠, 江口勝美他. Caspase-8 の RNA スプライシングとシグナル伝達経路のクロストーク: SLE での病態的意義の検討. 第50回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会, 2006年4月23日~26日, 長崎.
 - 17) 岩永 希, 江口勝美他. 関節リウマチに対する infliximab の治療効果: 54週での検討. 第50回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会, 2006年4月23日~26日, 長崎.
 - 18) 黄 明国, 江口勝美他. グランザイム B による SS-B(La) 蛋白の細胞内局在変化の検討. 第50回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会, 2006年4月23日~26日, 長崎.
 - 19) 中村英樹, 江口勝美他. シェーグレン症候群における epidermal growth factor (EGF) による PI3K-Akt 経路の活性化と NF- κ B translocation との関係について. 第50回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会, 2006年4月23日~26日, 長崎.
 - 20) 副島和孝, 江口勝美他. シェーグレン症候群小唾液腺浸潤 T 細胞における MKK4 (SEK1), JNK and c-Jun の活性化について. 第50回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会, 2006年4月23日~26日, 長崎.
 - 21) 藤川敬太, 江口勝美他. 難治性ウェジナー肉芽腫症に Infliximab が奏功した一例. 第50回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会, 2006年4月23日~26日, 長崎.
 - 22) 玉井慎美, 江口勝美他. 関節リウマチの早期診断と予後予測. 第50回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会, 2006年4月23日~26日, 長崎.
 - 23) 井田弘明, 江口勝美他. TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) 患者への FK506 投与の検討. 第50回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会, 2006年4月23日~26日, 長崎.
 - 24) 和泉泰衛, 江口勝美他. 九州リウマチ LCAP 研究会症例集積結果報告. 第50回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会, 2006年4月23日~26日, 長崎.
 - 25) 有馬和彦, 江口勝美他. 関節リウマチにおける骨髄浮腫と遺伝子多型の検討. 第50回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会, 2006年4月23日~26日, 長崎.
 - 26) 玉井慎美, 江口勝美他. オーバーラップ症候群に Macrophagic myofasciitis を合併した1症例. 第50回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会, 2006年4月23日~26日, 長崎.
 - 27) 中村英樹, 江口勝美他. 石灰化を伴った小児皮膚筋炎に対して probenecid が有効であった一例. 第50回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会, 2006年4月23日~26日, 長崎.
 - 28) 江口勝美. 早期関節リウマチの診断と関節破壊の予知. 第50回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会, 2006年4月23日~26日, 長崎.
 - 29) 徳田昌紘, 江口勝美他. 激しい背部の靭帯付着部炎を来した血清反応陰性脊椎関節症の1例. 第273回日本内科学会九州地方会, 2006年5月20日, 熊本.
 - 30) 江口勝美. TNF 阻害薬における現状と展望. 第71回日本インターフェロン・サイトカイン学会学術集会, 2006年7月7日~8日, 兵庫.
 - 31) 蒲池 誠, 江口勝美他. RNA レベルでの遺伝子の可塑性: SR 蛋白質のリン酸化状態変化を介した caspase-8 の RNA スプライシング変化とヒトリンパ球の活性化, 増殖での役割の検討. 第27回日本炎症・再生医学会, 2006年7月11日~12日, 東京.
 - 32) 荒牧俊幸, 江口勝美他. 多施設における関節リウマチに対するタクロリムスの使

- 用成績. 第 32 回九州リウマチ学会, 2006 年 9 月 9 日～10 日, 熊本.
- 33) 藤川敬太, 江口勝美他. 難治性神経ペー
 チェット病に infliximab が奏功した 1 例
 (第 2 報). 第 32 回九州リウマチ学会,
 2006 年 9 月 9 日～10 日, 熊本.
- 34) 玉井慎美, 江口勝美他. 高安動脈炎に対
 して抗 TNF- α 抗体 (infliximab) が著効
 した 3 症例. 第 32 回九州リウマチ学会,
 2006 年 9 月 9 日～10 日, 熊本.
- 35) 塚田敏昭, 江口勝美他. 筋膜炎を伴った
 MCTD の一例. 第 32 回九州リウマチ学
 会, 2006 年 9 月 9 日～10 日, 熊本.
- 36) 川尻真也, 江口勝美他. 関節リウマチに
 対するエタネルセプトの治療効果 (第 3
 報). 第 32 回九州リウマチ学会, 2006 年 9
 月 9 日～10 日, 熊本.
- 37) 吉崎 歩, 江口勝美他. 無顆粒球症を来
 し、血球貪食症候群を合併した成人発症
 Still 病に集学的治療が有効であった一例.
 第 32 回九州リウマチ学会, 2006 年 9 月 9
 日～10 日, 熊本.
- 38) 有馬和彦, 江口勝美他. 関節リウマチに
 おける骨髄浮腫と MMP-9 高発現機能的
 遺伝子多型の検討. 第 34 回日本臨床免
 疫学会総会, 2006 年 10 月 2 日～3 日, 東京.
- 39) 玉井慎美, 江口勝美他. 診断未確定関節
 炎から関節リウマチへの進展予測. 第
 34 回日本臨床免疫学会総会, 2006 年 10 月
 2 日～3 日, 東京.
- 40) 井田弘明, 江口勝美他. Monocytic
 fasciitis の臨床的検討. 第 34 回日本臨床
 免疫学会総会, 2006 年 10 月 2 日～3 日, 東
 京.
- 41) 藤川敬太, 江口勝美他. シクロフォスフ
 ァミド大量静注療法を含めた集学的治療
 により間質性肺炎の改善を認めた
 Amyopathic dermatomyositis (ADM) の一
 例. 第 34 回日本臨床免疫学会総会, 2006
 年 10 月 2 日～3 日, 東京.
- 42) 江口勝美. 早期 RA のとらえ方と画像
 診断. 第 21 回日本臨床リウマチ学会,
 2006 年 11 月 21 日～22 日, 東京.
- 43) 塚田敏昭, 江口勝美他. MTX 効果不十
 分な RA 症例における Mizoribine 1 日 1
 回追加併用投与の検討. 第 21 回日本臨
 床リウマチ学会, 2006 年 11 月 21 日～22
 日, 東京.
- 44) 岩本直樹, 江口勝美他. 関節リウマチと
 MMP-13 機能的遺伝子多型の検討. 第 21
 回日本臨床リウマチ学会, 2006 年 11 月 21
 日～22 日, 東京.
- 45) 有馬和彦, 江口勝美他. 関節リウマチの
 骨髄浮腫とマトリックスメタロプロテア
 ーゼ群機能的遺伝子多型の検討. 第 21
 回日本臨床リウマチ学会, 2006 年 11 月 21
 日～22 日, 東京.
- 46) 藤川敬太, 江口勝美他. Genomic
 plasticity of caspase-8 through mRNA
 splicing: a new insight into activation of
 normal T cells and SLE T cells. 第 36 回日
 本免疫学会総会・学術集会, 2006 年 12 月
 11 日～13 日, 大阪.

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

Ⅲ. 分担研究報告書

リウマチ膠原病が疑われた新患症例における抗 CCP 抗体と MMP-3 の測定意義

分担研究者：中野正明

新潟大学医学部保健学科 教授

研究要旨

何らかの理由でリウマチ膠原病疾患が疑われたり、その存在を否定すべく精査された症例を対象に抗 CCP 抗体と matrix metalloproteinase-3(MMP-3)を測定し、その臨床的意義を検討した。対象は男性 56 例、女性 267 例の計 323 例である。対象の主要症状は関節痛が最も多かったが、RF 陽性や抗核抗体陽性の精査目的などきわめて多岐にわたった。精査の結果、66 例が RA と診断され(1 群)、111 例が RA 以外の膠原病と診断され(2 群)、残る 146 例はリウマチ膠原病以外の疾患あるいは特記すべき異常所見が認められないと判断された(3 群)。1～3 群の抗 CCP 抗体の陽性率は順に 79%、4%、3%であり、MMP-3 の異常高値例の割合は同じく順に 52%、0%、1%であった。抗 CCP 抗体と MMP-3 のいずれかに異常を認める症例は、1 群では 66 例中 61 例に及んだが、2 群では 4 例(4%)、3 群では 5 例(3%)であった。すなわち、抗 CCP 抗体と MMP-3 を組み合わせて相加的に評価することで、RA における感度が上昇し(92%)、特異度も高く維持される(96%)結果であった。

A. 研究目的

抗環状シトルリン化ペプチド(CCP)抗体は RA に対する感度、特異度が共に高いとされており、鑑別診断の上での有用性が確認されつつある。一方、matrix metalloproteinase-3 (MMP-3)は RA の疾患活動性や関節破壊の進行性を反映する可能性や早期診断における有用性も報告されている。今回は、様々な臨床症状や検査異常を有することから何らかの理由でリウマチ膠原病疾患が疑われた症例やリウマチ膠原病の存在を否定すべく精査された症例を対象に抗 CCP 抗体と MMP-3 を測定し、その臨床的意義を明らかにする目的で検討した。

B. 研究方法

対象は当科で診療し、何らかの理由でリウマチ膠原病が疑われたり、その存在を否定すべく詳細な血清学的評価が行われた症例であり、血清検体の余りを研究目的に保存・使用することに承諾の得られた症例である。具体的には、新潟大学歯学総合病院第二内科の新患担当医から膠原病疑い患者用の新患セット検査がオーダーされ、保存血清の得られた症例が対象である。対象は男性 56 例、女性 267 例の計 323 例である。保存血清を用いて抗 CCP 抗体と MMP-3 を測定するとともに、診療録より診断名や初診時の臨床検査

データを調査した。抗 CCP 抗体は AXISIS-SHIELD DIAGNOSTICS 社製のキットで測定し、MMP-3 は MBL 社製のキットで測定した。リウマトイド因子(RF)はラテックス免疫比濁法であり、当院検査部での測定である(基準値 10 単位以下)。抗 CCP 抗体と MMP-3、RF の検査結果を対比し、その有用性を検討した。

(倫理面への配慮)

前述のように、血清検体の余りの研究目的での保存・使用に承諾の得られた症例であり、倫理的に配慮している。

C. 研究結果

対象の症状は関節痛が最も多かったが、紅斑などの各種皮膚症状、発熱、レイノー現象、乾燥症状、指の冷感・こわばり、呼吸器症状、RF 陽性や抗核抗体陽性の精査目的などきわめて多岐にわたった。精査の結果、66 例が RA と診断され(1 群)、111 例が RA 以外の膠原病・自己免疫疾患と診断され(2 群)、残る 146 例は膠原病・自己免疫疾患以外の疾患あるいは特記すべき異常所見が認められないと判断された(3 群)。2 群の内訳は、シェーグレン症候群 33 例、強皮症 24 例、全身性エリテマトーデス 9 例、混合性結合組織病 9 例、ベーチェット病 6 例、甲状腺疾患 6 例、抗リ

ン脂質抗体症候群 5 例、筋炎 5 例、その他 14 例であった。なお、ステロイドの影響などによる MMP-3 高値が疑われた症例は検討対象から除外した。

1 群、2 群、3 群の RF 陽性率は順に 77%、56%、22% であり、抗 CCP 抗体の陽性率は同じく順に 79%、4%、3% であった。また、MMP-3 の異常高値例の割合は、同じく順に 52%、0%、1% であった(図 1)。すなわち RA では抗 CCP 抗体と RF の陽性頻度は大差なかったが、2 群、3 群では、抗 CCP 抗体は RF に比べて有意に陽性頻度が低く、抗 CCP 抗体の特異度は 97% と高かった。一方、MMP-3 は RA における陽性率は抗 CCP 抗体より有意に低かったが、特異性はほぼ 100% ときわめて高かった。抗 CCP 抗体陽性あるいは MMP-3 異常高値のいずれかを認める症例は、1 群では 66 例中 61 例に及んだが、2 群では 4 例(4%)、3 群では 5 例(3%)であった。すなわち、抗 CCP 抗体と MMP-3 を相加的に評価することで、RA における感度が上昇し(92%)、特異度も高く維持される(96%)結果であった(図 2)。

D. 考察

2 群・3 群では抗 CCP 抗体の陽性率が低く、RA における抗 CCP 抗体の特異度の高さが再確認されたが、MMP-3 の特異性は抗 CCP 抗体以上に高い結果であった。また、RA では抗 CCP 抗体陽性と MMP-3 の高値が共に認められる症例より単独で認められる症例が多かった。従って、リウマチ膠原病が疑われる新患例に対して、抗 CCP 抗体と MMP-3 を併用して初期スクリーニングをすることにより、RA の早期診断がより明確に行われる可能性が示唆された。

E. 結論

抗 CCP 抗体と MMP-3 とを組み合わせた相加的な評価は、RA に対する感度、特異度がともに高く、リウマチ膠原病が疑われる症例における RA の早期診断の面できわめて有用と考えられた。

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) 黒田 毅, 佐藤弘恵, 長谷川尚, 中野正明,

下条文武. アミロイドーシス合併関節リウマチの診療. 中部リウマチ 37 (1): 10-11, 2006.

- 2) 坂井あずさ, 寺林恵里佳, 中野正明. 全身性エリテマトーデス(SLE)患者における抗ヒストン抗体の検索. 中部リウマチ 37 (1): 14-15, 2006.
- 3) 寺林恵里佳, 坂井あずさ, 中野正明. SLE, RA 患者における IgG クラス抗ラクトフェリン(LF)抗体の検索. 中部リウマチ 37 (1): 16-17, 2006.
- 4) 黒田 毅, 村上修一, 長谷川尚, 中野正明, 下条文武. Budd-Chiari 症候群を合併した抗リン脂質抗体症候群の一例. 中部リウマチ 37 (1): 56-57, 2006.
- 5) 中野正明, 村上修一, 長谷川尚, 黒田 毅, 下条文武. 関節障害以外の要因による MMP-3 の上昇に関する検討. 中部リウマチ 37 (2): 78-79, 2006.
- 6) 長谷川尚, 村上修一, 黒田 毅, 中野正明, 下条文武. プレドニゾロンによる薬疹を認めた全身性エリテマトーデスの 1 例. 中部リウマチ 37 (2): 82-83, 2006.
- 7) 藤村健夫, 村上修一, 黒田 毅, 中野正明, 下条文武. ANCA 関連血管炎の経過中に TTP を発症した一例. 中部リウマチ 37 (2): 106-107, 2006.
- 8) Kuroda T, Tanabe N, Harada T, Murakami S, Hasegawa H, Sakatsume M, Nakano M, Gejyo F. Long-term mortality outcome in patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 25 (4): 498-505, 2006.
- 9) Kuroda T, Ueno M, Sato H, Murakami S, Sakatsume M, Nishi S, Nakano M, Gejyo F. A case of Takayasu arteritis complicated with glomerulonephropathy mimicking membranoproliferative glomerulonephritis: a case report and review of the literature. Rheumatol Int 27 (1): 103-107, 2006.
- 10) Ajiro J, Narita I, Sato F, Saga D, Hasegawa H, Kuroda T, Nakano M, Gejyo F. SAA1 gene polymorphisms and the risk of AA amyloidosis in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 16 (5): 294-299, 2006.
- 11) Kuroda T, Tanabe N, Sato H, Ajiro J, Wada Y, Murakami S, Hasegawa H, Sakatsume M, Nakano M, Gejyo F. Outcome of patients with reactive amyloidosis associated with rheumatoid arthritis in dialysis treatment. Rheumatol Int 26 (12): 1147-1153, 2006.