

病態形成における TH17 細胞と制御性 T 細胞の役割とその統御方法の開発  
早期診断予測基準と早期関節破壊進行基準の妥当性の研究

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**

関節リウマチ (RA) の早期診断、早期治療、病態解析に関する研究を、診断未確定関節炎 (UA) から RA への進展予測と RA 滑膜線維芽細胞 (FLS) CCL20 産生機序研究から行った。前者では UA から RA への進展は、MRI と自己抗体検査で、かなりの正確度で予測できた。特に MRI 骨髄浮腫と抗 CCP 抗体が陽性の UA は 100%、1 年後に RA 進展が認められ、UA の早期治療開始基準が呈示可能と考えられる (図 5 参照)。後者では FLS は滑膜組織への TH17 浸潤を誘導する細胞群であり、かつ、炎症性サイトカインはその機序を相乗的に増強することが示された。今後は図 5 に示す早期治療開始基準を前向き研究で検証する一方で、FLS からの CCL20 産生機序の詳細解析や RA 生物学的製剤治療経過での TH17、制御性 T 細胞の動的平衡を検討予定したい。

**A. 研究目的**

診断未確定関節炎 (undifferentiated arthritis; UA) の概念は普及してきたが、関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) に進展する UA の特徴は不明な点が多い。TH17 および制御性 T 細胞と自己免疫との関わりも注目されているが、ヒト RA での解析結果は少ない。そこで、

1. RA 早期診断予測基準に関する研究：UA から RA への移行を MRI、血清マーカー、身体所見から予測する。
2. 病態形成における TH17 細胞と制御性 T 細胞の役割とその統御方法の開発：RA 滑膜線維芽細胞 (fibroblast-like synovial cells: FLS) ケモカインリガンド産生と患者血清ケモカインリガンドを評価する。

**B. 研究方法**

1. RA 早期診断予測基準に関する研究：UA の

前向き症例対照研究で、エントリー時所見と 1 年後のアウトカム；臨床診断を比較し、オランダ早期関節炎研究グループ予測スコア、私たちが提唱する進展予測案を検証する。

2. 病態形成における TH17 細胞と制御性 T 細胞の役割とその統御方法の開発：RA 滑膜組織由来 FLS からの CCL20 産生と RA 治療経過での血清 CCL20 を ELISA で評価する。

**(倫理面への配慮)**

研究プロトコールは倫理委員会に提出し、承認を得ている。研究へのエントリーは患者の自由意思にもとづいている。

**C. 研究結果**

1. RA 早期診断予測基準に関する研究：UA129 症例を解析した。1 年後の臨床診断は RA75 症例、非 RA54 症例であった (図 1)。

表1にオランダ早期関節炎研究グループ予測スコアを示す。これは14点を最大値とする。エントリー時スコアが8点以上はRAに進展しやすく、6点以下は非RAに留まると報告されている。今回のUA129症例のスコア分布を図2に示すが、RA進展群の中央値は7.78、非RA群の中央値は5.28であった。8点以上はRAに進展と判断した場合、陽性予測値96.3%、特異度94.9%と高いも感度は49.3%に留まった。表2に私たちが提唱する、MRIと自己抗体を用いる進展予測案を示す。3項目中、2項目以上陽性ならRAに進展と判断した場合、陽性予測値79.7%、特異度75.9%、感度68.0%であった。予測スコア8点以上の群はMRI骨髄浮腫と自己抗体陽性率が高かった。UA129症例のサブ解析では、RA進展予測に強く寄与する因子は抗CCP抗体とMRI骨髄浮腫であった。抗CCP抗体と骨髄浮腫がともに陽性のUAは全例RAに進展していた(N=22)。

2.病態形成におけるTH17細胞と制御性T細胞の役割とその統御方法の開発：FLS培養上清およびRA患者血清にはCCL20が検出できた。炎症性サイトカイン、IL-1beta、TNF-alpha、IL-17はFLSのCCL20産生を増強した。それは特にIL-1betaで顕著だったが、共刺激はそれを増大した。IL-6(+sIL-6R)単独刺激のCCL20産生誘導作用はなかったが、IL-1beta、TNF-alpha、IL-17との共刺激では相乗効果が顕著に認められた。RA患者血清のCCL20はTNF阻害剤で低下した。図3にin vitro実験結果のシェーマを示す。

#### D. 考 察

RA早期診断予測に関する研究:私たちが提唱するMRIと自己抗体を用いる早期関節炎進展予測案はUAのアウトカム評価にも十分対応可能で、かつ、オランダ早期関節炎研究

グループ予測スコアとも相関が認められた。抗CCP抗体と骨髄浮腫がともに陽性のUAは全例RAに進展していた。骨変化は無造影MRIでも十分評価可能であるも無造影条件では骨髄浮腫と骨侵食の判別が困難な場合がある。表3に無造影MRIを取り入れたUAの早期治療開始基準を提唱する。

病態形成におけるTH17細胞と制御性T細胞の役割とその統御方法の開発：CCL20はTH17の組織浸潤を誘導するケモカインリガンドである。FLSはRA滑膜組織へのTH17浸潤を誘導する細胞群であり、かつ、炎症性微小環境はその機序を増強させることが示唆された。

#### E. 結 論

MRIと自己抗体はUAからRAへの進展予測、かつ、早期から治療すべきUAの抽出に有用である。今後は表3に示す早期治療開始基準を前向き研究で検証する。一方、病態解析に関する研究ではヒトRAとTh17、FLSとの密接な関連が示唆された。制御性T細胞もヒト健常人末梢血での3カラー解析(CD4、CD25、Foxp-3)、RA滑膜組織でのFoxp-3免疫染色の予備実験も終了し、今後はFLSからのCCL20産生機序の詳細解析やRA生物学的製剤治療経過でのTh17、制御性T細胞の動的平衡を検討予定である。

#### F. 健康危機情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Satoh K, Shirabe S, Eguchi H, Tsujino A, Motomura M, Satoh A, Tsujihata M, Eguchi K. Chronological changes in MRI and CSF biochemical markers in Creutzfeldt-Jakob disease patients.

- Dement Geriatr Cogn Disord 23 (6): 272-281, 2007.
- 2) Moriuchi A, Yamasaki H, Shimamura M, Kita A, Kuwahara H, Fujishima K, Satoh T, Fukushima K, Fukushima T, Hayakawa T, Mizuguchi H, Nagayama Y, Abiru N, Kawasaki E, Eguchi K. Induction of human adiponectin gene transcription by telmisartan, angiotensin receptor blocker, independently on PPAR-gamma activation. *Biochem Biophys Res Commun* 356 (4): 1024-1030, 2007.
  - 3) Fukushima N, Nishiura Y, Nakamura T, Kohno S, Eguchi K. Blockade of IL-2 receptor suppresses HTLV-I and IFN-gamma expression in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Intern Med* 46 (7): 347-351, 2007.
  - 4) Migita K, Maeda Y, Abiru S, Nakamura M, Komori A, Miyazoe S, Nakao K, Yatsunami H, Eguchi K, Ishibashi H. Polymorphisms of interleukin-1beta in Japanese patients with hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 46 (3): 381-386, 2007.
  - 5) Ando T, Yasui J, Inokuchi N, Usa T, Ashizawa K, Kamihara S, Eguchi K. Non-specific activities against ruthenium crosslinker as a new cause of assay interference in an electrochemiluminescent immunoassay. *Intern Med* 46 (15): 1225-1229, 2007.
  - 6) Iwanaga N, Kamachi M, Fujikawa K, Aramaki T, Izumi Y, Arima K, Tamai M, Aratake K, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Kawakami A, Taguchi T, Eguchi K. Membranous glomerulonephritis and non-Hodgkin's lymphoma in a patient with primary Sjögren's syndrome. *Intern Med* 46 (4): 191-194, 2007.
  - 7) Fujikawa K, Aratake K, Kawakami A, Aramaki T, Iwanaga N, Izumi Y, Arima K, Kamachi M, Tamai M, Huang M, Nakamura H, Nishiura Y, Origuchi T, Ida H, Eguchi K. Successful treatment of refractory neuro-Behçet's disease with infliximab: a case report to show its efficacy by magnetic resonance imaging, transcranial magnetic stimulation and cytokine profile. *Ann Rheum Dis* 66 (1): 136-137, 2007.
  - 8) Soejima K, Nakamura H, Tamai M, Kawakami A, Eguchi K. Activation of MKK4 (SEK1), JNK, and c-Jun in labial salivary infiltrating T cells in patients with Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int* 27 (4): 329-333, 2007.
  - 9) Kawakami A, Tamai M, Eguchi K. Classification of early arthritis patients and how to determine disease severity. *Nihon Rinsyo Meneki Gakkai Kaishi* 30 (1): 37-40, 2007.
  - 10) 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* 26 (7): 1211-1214, 2007.
  - 11) Mutsukura K, Nakamura H, Iwanaga N, Kawakami A, Origuchi T, Furuyama M, Eguchi K. Successful treatment of a patient with primary Sjögren's syndrome complicated with pericarditis during pregnancy. *Intern Med* 46 (14): 1143-1148, 2007.
  - 12) Kawakami A, Nakashima K, Tamai M, Nakamura H, Iwanaga N, Fujikawa K,

- Aramaki T, Arima K, Iwamoto N, Ichinose K, Kamachi M, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. Toll-like receptor in salivary glands from patients with Sjögren's syndrome: Functional analysis by human salivary gland cell line. *J Rheumatol* 34 (5): 1019-1026, 2007.
- 13) Izumikawa K, Morinaga Y, Kondo A, Hara K, Izumikawa K, Miyazaki Y, Kohno S, Igari N, Akaboshi M, Kawakami A, Eguchi K. Adult Still's disease associated with cytomegalovirus infection. *J Infect Chemother* 13 (2): 114-117, 2007.
- 14) Ichinose K, Kawasaki E, Eguchi K. Recent advancement of understanding pathogenesis of type 1 diabetes and potential relevance to diabetic nephropathy. *Am J Nephrol* 27 (6): 554-564, 2007.
- 15) Satoh K, Shirabe S, Tsujino A, Eguchi H, Motomura M, Honda H, Tomita I, Satoh A, Tsujihata M, Matsuo H, Nakagawa M, Eguchi K. Total tau protein in cerebrospinal fluid and diffusion-weighted MRI as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 24 (3): 207-212, 2007.
- 16) Mizutori Y, Saitoh O, Eguchi K, Nagayama Y. Lack of effect of methimazole on dendritic cell (DC) function and DC-induced Graves' hyperthyroidism in mice. *Autoimmunity* 40 (5): 397-402, 2007.
- 17) Nakamura H, Aramaki T, Arima K, Iwamoto N, Nakajima H, Iwanaga N, Kawakami A, Ida H, Origuchi T, Yamachika S, Tsuchihashi Y, Kamihira S, Eguchi K. Deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism in a patient with eosinophilia and obesity. *Acta Med Nagasaki* 52 (3): 87-91, 2007.
- 18) Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, Miyasaka N. Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 17(6): 451-458, 2007.
- 19) Eguchi K, Saito K, Kondo M, Hidaka T, Ueki Y, Tanaka Y. Enhanced effect of high-dose leukocytapheresis using a large filter in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 17 (6): 481-485, 2007.
- 20) Ichikawa T, Nakao K, Hamasaki K, Furukawa R, Tsuruta S, Ueda Y, Taura N, Shibata H, Fujimoto M, Toriyama K, Eguchi K. Role of growth hormone, insulin-like growth factor 1 and insulin-like growth factor-binding protein 3 in development of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Int* 1 (2): 287-294, 2007.
- 21) Ichikawa T, Nakao K, Hamasaki K, Honda T, Shibata H, Akahoshi M, Eguchi S, Takatsuki M, Kanematsu T, Eguchi K. Clearance of hepatitis C virus after living-donor liver transplantation in spite of residual viremia on end date of interferon therapy before transplantation. *World J Gastroenterol* 13 (30): 4149-4151, 2007.
- 22) Kusaba M, Nakao K, Goto T, Nishimura D, Kawashimo H, Shibata H, Motoyoshi Y, Taura N, Ichikawa T, Hamasaki K, Eguchi K. Abrogation of constitutive STAT3 activity sensitizes human hepatoma cells to TRAIL-mediated apoptosis. *J Hepatol* 47 (4): 546-555, 2007.
- 23) Miyaaki H, Nakashima O, Kurogi M, Eguchi K, Kojiro M. Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein and protein induced by vitamin K absence II are potential indicators of a poor prognosis: a histopathological study of surgically

- resected hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 42 (12): 962-968, 2007.
- 24) Nakamura H, Kawakami A, Ida H, Koji T, Eguchi K. EGF activates PI3K-Akt and NF-kappaB via distinct pathways in salivary epithelial cells in Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int* 28 (2): 127-136, 2007.
- 25) 荒牧俊幸, 井田弘明, 岩本直樹, 藤川敬太, 一瀬邦弘, 岩永 希, 玉井慎美, 有馬和彦, 蒲池 誠, 中村英樹, 川上 純, 江口勝美, 折口智樹, 中島宗敏, 塚田敏昭, 松岡直樹, 植木幸孝, 福田孝昭. 多施設における関節リウマチ患者に対するタクロリムスの短期成績. *九州リウマチ* 26 (2): 102-108, 2007.
- 26) 岩本直樹, 川上 純, 江口勝美, 後藤明子, 福田孝昭, 中島宗敏, 河部庸次郎, 松岡直樹, 溝上明成, 古山雅子, 塚田敏昭, 右田清志, 峰 雅宣, 植木幸孝. 関節リウマチに対するエタネルセプトの治療成績の検討: 併用抗リウマチ薬による層別化. *九州リウマチ* 27: 8-14, 2007.
- 27) 岩本直樹, 荒武弘一朗, 川尻真也, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美, 折口智樹. ミゾリビン投与により寛解を得られている増殖性ループス腎炎の1例. *九州リウマチ* 27: 41-45, 2007.
- 28) 中島宗敏, 川上 純, 江口勝美. Mollaret 髄膜炎を合併したリウマチ性多発筋痛症の一例. *九州リウマチ* 27: 52-55, 2007.
- 29) 一瀬邦弘, 川上 純, 江口勝美. 【関節リウマチにおける生物学的製剤の実際と問題点】アダリムマブ -PREMIER 試験の示すもの-. *リウマチ科* 37 (1): 17-21, 2007.
- 30) 江口勝美, 折口智樹, 一瀬邦弘, 川上純. 【新薬展望 2007】治療における最近の新薬の位置付け<薬効別> 新薬の広場 抗リウマチ薬. *医薬ジャーナル* 43 (増刊): 386-393, 2007.
- 31) 川上 純, 玉井慎美, 江口勝美. 早期関節炎の捉え方と病態解析の方向性. *日本臨床免疫学会会誌* 30 (1): 37-40, 2007.
- 32) 江口勝美. 【プライマリ・ケア医のための関節リウマチの診かた 知っておきたいその基本と最新知見】関節リウマチの早期診断. *治療* 89 (2): 345-350, 2007.
- 33) 江口勝美. 【関節リウマチの最新治療】関節リウマチの早期診断とその意義. *Medical Science Digest* 33 (2): 697-701, 2007.
- 34) 上谷雅孝, 川上 純, 玉井慎美, 江口勝美. 【骨軟部画像診断の新たなる展開】早期関節リウマチの MRI 診断. *日独医報* 51 (4): 659-668, 2007.
- 35) 江口勝美. ここまで知っておきたい痛みへのアプローチ 関節リウマチへの新たなアプローチ 1. 早期診断と早期治療. *痛みと臨床* 7 (2): 172-179, 2007.
- 36) 江口勝美. 【関節リウマチの骨・軟骨破壊】関節破壊進行の予測因子. *Clinical Calcium* 17 (4): 517-525, 2007.
- 37) 井田弘明, 江口勝美. 【Autoinflammatory syndrome の新たなる展開と治療法の確立】TRAPS の診断と新しい治療法の展開. *日本臨床免疫学会会誌* 30 (2): 90-100, 2007.
- 38) 江口勝美, 折口智樹. 実践講座 疾患特有の評価法 関節リウマチ. *総合リハビリテーション* 35 (4): 365-371, 2007.
- 39) 江口勝美. 【リウマチ治療の新時代 治療薬を使いこなす】関節リウマチの早期診断 -いかに早期から診断するか?.

- 内科 99 (4): 587-594, 2007.
- 40) 岩永 希, 川上 純, 江口勝美. 【関節リウマチのパラダイムシフト 生物学的製剤時代の最新治療動向】生物学的製剤の最新エビデンス アダリムマブの欧米におけるエビデンス. 医学のあゆみ 221 (5): 437-440, 2007.
- 41) 江口勝美. 卒後研修講座 関節リウマチの早期診断と臨床経過の予知. 整形外科 58 (5): 571-575, 2007.
- 42) 江口勝美. 関節リウマチの早期診断と関節破壊進行の予知. 炎症と免疫 15 (4): 519-525, 2007.
- 43) 藤川敬太, 川上 純, 江口勝美. 【生物学的製剤の免疫薬理と臨床 変貌する関節リウマチ治療ストラテジー】主要な生物学的製剤の構造、免疫薬理学的特徴と有用性のエビデンス サイトカインを標的とする生物学的製剤 TNF 阻害薬可溶性 TNF 受容体 IgG キメラ(エタネルセプト). 日本臨床 65 (7): 1211-1217, 2007.
- 44) 江口勝美. 【生物学的製剤の免疫薬理と臨床 変貌する関節リウマチ治療ストラテジー】TNF 阻害薬の臨床 我が国における臨床成績を中心に 市販後全例使用成績が示す臨床的有用性と使用上の留意点 エタネルセプト. 日本臨床 65 (7): 1259-1266, 2007.
- 45) 蒲池 誠, 江口勝美. 【SLE の発症機序と新たな治療法の探索】SR 蛋白質のリン酸化、脱リン酸化と alternative splicing 制御 SLE (全身性エリテマトーデス) における病態的意義と新規治療法への展望. リウマチ科 38 (2): 109-112, 2007.
- 46) 折口智樹, 江口勝美. 【新しい生物学的製剤】完全ヒト抗 TNF $\alpha$ 抗体 adalimumab. 炎症と免疫 15 (5): 558-564, 2007.
- 47) 井田弘明, 江口勝美. Autoinflammatory syndrome. リウマチ科 38 (3): 283-289, 2007.
- 48) 江口勝美. 【関節リウマチ 患者さんに信頼されるための最新知識とその活用】関節リウマチ・トピックス 関節リウマチと抗 CCP 抗体 早期診断と早期治療への有用性. Medical Practice 24 (10): 1783-1784, 2007.
- 49) 井田弘明, 江口勝美. 【発熱と多関節痛を主訴とする疾患 その病因と膠原病との鑑別について】TRAPS (TNF receptor-associated periodic syndrome). リウマチ科 38 (4): 361-369, 2007.
- 50) 江口勝美. 【整形外科医のための care と cure I RA の window of opportunity を逃さないために】整形外科医のための RA 診断 診断未確定関節炎症例の RA 発症と関節破壊の出現・進行の予測. 骨・関節・靭帯 20 (10): 941-949, 2007.
- 51) 上谷雅孝, 川上 純, 玉井慎美, 江口勝美. 【整形外科医のための care と cure I RA の window of opportunity を逃さないために】整形外科医のための RA 診断 早期関節リウマチの MRI. 骨・関節・靭帯 20 (10): 983-991, 2007.
- 52) 江口勝美. 関節リウマチと抗 CCP 抗体. 関節リウマチ 24 (10): 1783-1784, 2007.
- 53) 江口勝美. 関節リウマチの診断. Animus 49 (春): 17-21, 2007.
- 54) 川上 純, 中村英樹, 江口勝美. 【TNF ファミリーの分子リウマチ学 基礎から臨床へ】FasL/Fas (CD95). 分子リウマチ 4 (4): 320-323, 2007.
- 55) 蒲池 誠, 江口勝美. シグナル伝達経路を介した alternative splicing の誘導 - その生物学的意義と制御メカニズム -. Inflammation and Regeneration 27 (6):

- 575-578, 2007.
- 56) 江口勝美. 【関節リウマチ治療 インフリキシマブとエタネルセプト】エタネルセプトの使い方 ガイドライン. *Mebio* 24 (12): 50-56, 2007.
- 57) 折口智樹, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 中村英樹, 川上 純, 江口勝美. ANCA 関連血管炎の病態と治療における最近の知見. *日本臨床免疫学会会誌* 30 (6): 432-443, 2007.
- 58) 折口智樹, 江口勝美. 開発メーカーが知っておきたい抗体医薬品 (抗リウマチ薬) の有害事象. *Pharm Stage* 7 (5): 9-12, 2007.
- 59) 江口勝美. 臨床免疫学概論. (木本雅夫, 阪口薫雄, 山下優毅 (編): 免疫学コア講義 改訂 2 版, 南江堂, 東京, pp.169-175 所収), 2007.
- 60) 江口勝美. 関節リウマチ. (木本雅夫, 阪口薫雄, 山下優毅 (編): 免疫学コア講義 改訂 2 版, 南江堂, 東京, pp.203-208 所収), 2007.
- 61) 江口勝美, 折口智樹. 感染性関節炎. (杉本恒明, 矢先義雄 (編): 内科学, 朝倉書店, 東京, pp.1104-1105 所収), 2007.
- 62) 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. 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) 総括・分担研究報告書, pp.1-12, 2007
- 63) 江口勝美. 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. 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) 総括・分担研究報告書, pp.31-42, 2007.
- 64) 江口勝美, 蒲池 誠. RNA スプライシング異常による SLE 発症機序の解明と新規治療法の開発. 自己免疫疾患に関する調査研究 平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 総括・分担研究報告書, pp.81-83, 2007.
- 65) 井田弘明, 荒牧俊幸, 和泉泰衛, 黄 明国, 松岡直樹, 江口勝美. 関節リウマチ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) 細胞への影響に関する研究. 関節リウマチ治療における新規生物製剤の治療方針の作成及び検証に関する研究 平成 17 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) 総括・分担研究報告書, pp.35-38, 2006.
- 66) 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 産生抑制効果 — 各種 HTLV-I 感染 T 細胞株における解析 —. 免疫性神経疾患に関する調査研究 平成 17 年度厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 総括・分担研究報告書, pp.119-121, 2006.

## 2. 学会発表

- 1) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Arima K, Fujikawa K, Iwamoto N, Aoyagi K, Eguchi K. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody and magnetic resonance imaging-detection of bone marrow oedema are most important predictors in classification as well as prognostic evaluation of undifferentiated arthritis. 8<sup>th</sup> European League Against Rheumatism Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2007),

2007.6.13-6.16, Barcelona.

- 2) Ida H, Aramaki T, Ichinose K, Kawakami A, Migita K, Eguchi K. TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) in Japan: Its prevalence and the characteristics of Japanese patients with TRAPS. American College of Rheumatology 71<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting (ACR 2007), 2007.11.6-11.11, Boston.
- 3) Aramaki T, Ida H, Nakamura H, Origuchi T, Kawakami A, Matsuoka N, Eguchi K. A decrease in natural killer cell activity in patients with rheumatoid arthritis during treatment with biologic agents: One of the risk factors for malignancy. American College of Rheumatology 71<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting (ACR 2007), 2007.11.6-11.11, Boston.
- 4) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Arima K, Fujikawa K, Iwamoto N, Kawashiri S, Iwanaga N, Izumi Y, Tanaka H, Aratake K, Kamachi M, Huang M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Eguchi K: Prognostic evaluation of undifferentiated arthritis (UA) at baseline through magnetic resonance imaging (MRI)-detection of early joint damages and serologic variables: Results from the prospective clinical study. American College of Rheumatology 71<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting (ACR 2007), 2007.11.6-11.11, Boston.
- 5) 江口勝美. 関節リウマチの早期診断による発症及び重症化予防. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 6) 江口勝美, 川上 純. 関節リウマチの早期診断における抗 CCP 抗体の意義. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 7) 川上 純, 岩本直樹, 後藤明子, 福田孝昭, 柴富和貴, 田中史子, 河部庸次郎, 中島宗敏, 溝上明成, 松岡直樹, 塚田敏昭, 宮下賜一郎, 右田清志, 峰 雅宣, 植木幸孝, 江口勝美. 多施設における関節リウマチに対するエタネルセプトの治療効果の検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 8) 井田弘明, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 右田清志, 江口勝美. TRAPS 全国疫学調査と診断・治療法の検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 9) 川上 純, 江口勝美. T細胞への介入療法. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 10) 折口智樹, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 岩永 希, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 有馬和彦, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美, 植木幸孝, 福田孝昭, 本多靖洋, 松岡直樹, 河部庸次郎, 田中史子, 峰 雅宣. Etanercept の RA 患者の QOL に対する有効性. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 11) 岩永 希, 川上 純, 田中史子, 河部庸次郎, 古山雅子, 松岡直樹, 中島宗敏, 柴富和貴, 溝上明成, 宮下賜一郎, 右田清志, 浦山 哲, 塚田敏昭, 植木幸孝, 峰 雅宣, 福田孝昭, 江口勝美. 関節リウマチに対する infliximab の治療効果と安全性: 102 週での検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.



- 12) 蒲池 誠, 藤川敬太, 一瀬邦弘, 荒牧俊幸, 岩本直樹, 江口勝美. 免疫細胞間ネットワークを介した刺激により誘導される caspase-8, CD28, CTLA-4 の alternative splicing の抑制とサイトカイン産生及びヒト T リンパ球活性化の検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 13) 齋藤和義, 江口勝美, 近藤正一, 日高利彦, 植木幸孝, 田中良哉. 関節リウマチに対する大型 CS-180S カラムを用いた大量白血球除去療法 (九州リウマチ LCAP 検討会). 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 14) 右田清志, 宮下賜一郎, 古賀智裕, 鳥越雄史, 本川 哲, 中村 稔, 江口勝美. 血清アミロイド A 蛋白 (SAA) による炎症性サイトカインの誘導. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 15) 玉井慎美, 川上 純, 上谷雅孝, 有馬和彦, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 岩永 希, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 青柳 潔, 江口勝美. 診断未確定関節炎から関節リウマチ発症をいかに予測するか - その発症危険因子とコツ破壊進展因子 -. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 16) 藤川敬太, 川上 純, 岩本直樹, 荒牧俊幸, 岩永 希, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 有馬和彦, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 江口勝美. 難治性ウェゲナー肉芽腫症に対する Infliximab 治療. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 17) 荒牧俊幸, 井田弘明, 藤川敬太, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 岩永 希, 有馬和彦, 玉井慎美, 蒲池 誠, 中村英樹, 川上 純, 折口智樹, 松岡直樹, 江口勝美. 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 (第二報). 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 18) 溝上明成, 川上 純, 井田弘明, 江口勝美. Rituximab が奏功した非ホジキンリンパ腫合併関節リウマチの一例. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 19) 右田清志, 宮下賜一郎, 古賀智裕, 鳥越雄史, 本川 哲, 江口勝美. タクロリムスとステロイドの相互作用. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 20) 荒牧俊幸, 藤川敬太, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 岩永 希, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 折口智樹, 中島宗敏, 塚田敏昭, 松岡直樹, 植木幸孝, 福田孝昭, 江口勝美. 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 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 21) 一瀬邦弘, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 岩永 希, 蒲池 誠, 有馬和彦, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美, 植木幸孝, 塚田敏昭. ミゾリビン単回内服療法の RA に対する有効性の検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 22) 藤川敬太, 川上 純, 有馬和彦, 玉井慎美, 上谷雅孝, 江口勝美. 早期関節リウマチにおける血清 COMP 値と手 MRI での早期骨破壊との関連. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.

- 23) 玉井慎美, 川上 純, 藤川敬太, 岩本直樹, 有馬和彦, 岩永 希, 一瀬邦弘, 荒牧俊幸, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 江口勝美. 回帰性リウマチの前向き臨床経過の評価. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 24) 有馬和彦, 折口智樹, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 岩永 希, 蒲池 誠, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美. MRI における骨髓浮腫に關与する MMP 遺伝子背景の検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 25) 井田弘明, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 岩本直樹, 藤川敬太, 岩永 希, 蒲池 誠, 玉井慎美, 有馬和彦, 中村英樹, 折口智樹, 川上 純, 江口勝美. TRAPS 全国疫学調査と TRAPS が疑われた不明熱症例の検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 26) 塚田敏昭, 峰 雅宜, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美. RS3PE 症候群の診断における画像診断を用いての検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 27) 中村英樹, 川上 純, 井田弘明, 江口勝美. EGF によるシェーグレン症候群唾液腺上皮細胞の Fas 依存性アポトーシスの抑制. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 28) 井田弘明, 荒牧俊幸, 中村英樹, 有馬和彦, 藤川敬太, 岩永 希, 玉井慎美, 蒲池 誠, 折口智樹, 川上 純, 塚田敏昭, 宮下賜一郎, 右田清志, 江口勝美. Monocytic fasciitis の臨床的検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 29) 岩本直樹, 有馬和彦, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 岩永 希, 玉井慎美, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 川上 純, 江口勝美. 早期関節リウマチと MMP-13 機能的遺伝子多型の検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 30) 玉井慎美, 川上 純, 藤川敬太, 岩本直樹, 有馬和彦, 岩永 希, 一瀬邦弘, 荒牧俊幸, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 安田正之, 江口勝美. 生物学的製剤による高安動脈炎の治療経験. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 31) 古賀智裕, 右田清志, 宮下賜一郎, 中村稔, 江口勝美. 自己免疫性肝疾患患者における抗 CCP 抗体の検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 32) 岩本直樹, 川上 純, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 岩永 希, 玉井慎美, 有馬和彦, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 江口勝美. シェーグレン症候群における抗 CCP 抗体測定の意義. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 33) 右田清志, 田中基嗣, 宮下賜一郎, 古賀智裕, 中村 稔, 中村 正, 井田弘明, 江口勝美. RA 患者における MEFV 遺伝子の検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 34) 古賀智裕, 宮下賜一郎, 右田清志, 江口勝美. 大動脈炎で発症し、軽快後の経過観察中に A 型大動脈解離を併発した巨細胞性動脈炎の一例. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
- 35) 井田弘明, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 川上

- 純, 右田清志, 江口勝美. 本邦における Autoinflammatory Syndrome の現状: TRAPS 全国疫学調査報告. 第 28 回日本炎症・再生医学会, 2007.8.2-8.3, 東京.
- 36) 川尻真也, 川上 純, 藤川敬太, 岩本直樹, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 江口勝美. 全身性エリテマトーデスに合併したインスリン受容体異常症 B 型の一例. 第 35 回日本臨床免疫学会総会, 2007.10.19-10.20, 大阪.
- 37) 岩本直樹, 川上 純, 川尻真也, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 江口勝美. シェーグレン症候群における抗 CCP 抗体測定の意義. 第 35 回日本臨床免疫学会総会, 2007.10.19-10.20, 大阪.
- 38) 藤川敬太, 川本真規子, 川尻真也, 岩本直樹, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 玉井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美: 難治性後天性血友病の一例. 第 35 回日本臨床免疫学会総会, 2007.10.19-10.20, 大阪.
- 39) 江口勝美. 関節リウマチの早期診断と治療戦略. 第 22 回日本臨床リウマチ学会, 2007.11.30-12.1, 鹿児島.
- 40) 川上 純, 玉井慎美, 岩本直樹, 川尻真也, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 上谷雅孝, 青柳 潔, 江口勝美. 関節リウマチに進展する早期関節炎の特徴と治療. 第 22 回日本臨床リウマチ学会, 2007.11.30-12.1, 鹿児島.
- 41) 玉井慎美, 川上 純, 岩本直樹, 川尻真也, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 上谷雅孝, 青柳 潔, 江口勝美. 関節リウマチにおける手・指の検討: 造影の有無での比較. 第 22 回日本臨床リウマチ学会, 2007.11.30-12.1, 鹿児島.
- 42) 川尻真也, 川上 純, 植木幸孝, 今里孝弘, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 江口勝美. 関節リウマチに対するエタネルセプトの血清 COMP 濃度への影響. 第 22 回日本臨床リウマチ学会, 2007.11.30-12.1, 鹿児島.
- 43) 折口智樹, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 玉井慎美, 井田弘明, 川上 純, 松岡直樹, 阿部庸次郎, 植木幸孝, 峰 雅宣, 福田孝昭, 江口勝美. インフリキシマブの RA 患者の QOL に対する有効性. 第 22 回日本臨床リウマチ学会, 2007.11.30-12.1, 鹿児島.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

図1. 臨床研究プロトコル

対象：関節症状が出現するも初診後2週間で診断がつかない  
診断未確定関節炎 (UA) の129症例

方法：UA 129症例を1年間前向きにフォローし、RA への進展  
有無を身体所見、検査値、骨X線所見を用いて分類し、  
初診時のデータを評価

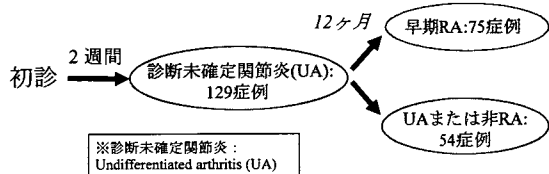


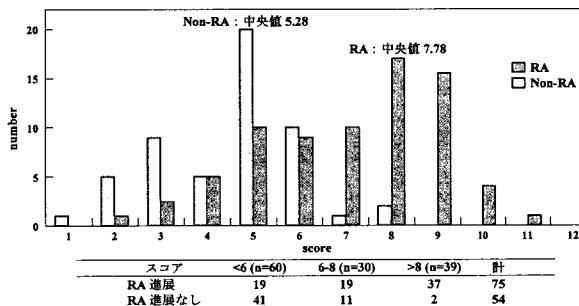
表1. オランダ早期関節炎研究グループ予測スコア

Van der Helm-van Mil AH, et al. *Arthritis Rheum* 56, 433, 2007.

項目(初診時)	予測スコア
1. 年齢 ( )歳×0.02	2 [ ]
2. 性 女性	1 [ ]
3. 罹患関節	0.5 [ ]
手・足の小関節	0.5 [ ]
左右対称性	1 [ ]
上肢関節のみ	1.5 [ ]
上・下肢関節	2 [ ]
4. 朝のこわばり 26-90mm	1 [ ]
90mm以上	2 [ ]
5. 疼痛関節数 4-10個	0.5 [ ]
11個以上	1 [ ]
6. 腫脹関節数 4-10個	0.5 [ ]
11個以上	1 [ ]
7. CRP 0.5-5mg/dl	0.5 [ ]
5.1mg/dl以上	1.5 [ ]
8. リウマトイド因子 陽性	1 [ ]
9. 抗CCP抗体 陽性	2 [ ]
総計	14 [ ]

1年後の RA 発症率 8点以上 (84%), 6点以下 (9%)

図2. UA 129症例におけるオランダ早期関節炎研究グループ予測スコア



UA 129症例においてスコア8点以上でRAに進展すると、陽性予測値96.3%、特異度94.9%、感度49.3%

\*江口班の進展予測案 (*Ann Rheum Dis*, 2006)

2/3項目以上をRAと診断すると、陽性予測値79.7%、特異度75.9%、感度68.0%

表2. MRIと自己抗体を用いる進展予測案

- 自己抗体陽性：抗CCP抗体あるいはIgM-RF
- MRI画像所見：対称性手・指滑膜炎
- MRI画像所見：骨変化 (骨髄浮腫あるいは骨侵食)

3項目中、2項目以上陽性をRAに移行する症例と予測する (Tamai M, et al. *Ann Rheum Dis* 65: 134, 2006.)

図4. RAとケモカインCCL20 (MIP-3alpha) ~RA滑膜細胞を用いた実験 in vitro~

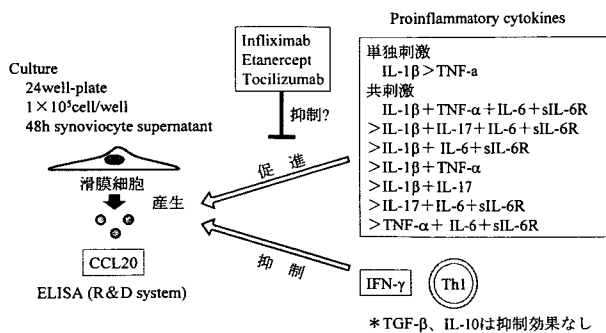


表3. UAの早期治療開始基準

- 抗CCP抗体陽性
- MRI画像所見：骨変化 (無造影でも可) (骨髄浮腫あるいは骨侵食)

2項目とも陽性であれば、関節破壊進行を伴うRAに移行することが予測され、抗リウマチ薬治療を開始することが推奨される。なお、MMP-3はMRI画像所見の骨変化の代替となる。

## 診断未確定関節炎の治療アルゴリズムの作成と臨床試験

分担研究者：青柳 潔

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科公衆衛生学分野 教授

### 研究要旨

私たちは診断未確定関節炎 (UA) の前向き症例研究を中心に、RA に進展しやすい UA の特徴を解析した。UA129 症例の 1 年後の診断をアウトカムとする単変量解析では RA 進展予測に最も寄与する因子は抗 CCP 抗体と造影 MRI 骨髄浮腫であった。これら抗 CCP 抗体と造影 MRI 骨髄浮腫がともに陽性の UA は全症例、1 年後には RA に進展していた (N=22)。造影 MRI と比較して無造影 MRI の滑膜炎は疑陽性が高いも骨変化の一致率はほぼ 100%であった。このデータをもとに表 3、表 4 に示す“手指関節 MRI で骨変化陽性、抗 CCP 抗体陽性の UA (今回のデータで 100% RA に進展)”を対象に、“動的割り付け MTX、SASP の前向き臨床試験”を計画する。この臨床試験のプライマリーエンドポイントは“RA への進展抑制率”とする。

### A. 研究目的

関節リウマチ (RA) の治療において、therapeutic window of opportunity (治療機会の扉) という概念が提唱されている。これは、関節症状・所見が出現して間もない時期に積極的治療を施すことにより、RA の臨床経過を変え、寛解や治癒を誘導することができることを表しているが、そのためには早期から治療をすべき UA の選択基準が必要で、私たちは診断未確定関節炎 (UA) の前向き症例研究を中心に、RA に進展しやすい UA の特徴を解析する。その特徴を明らかとし、早期からの UA 治療開始基準を江口班で作成し、データ収集と解析のベースを作成する。

### B. 研究方法

1. UA の前向き症例対照研究で、エントリー時所見 (造影 MRI と自己抗体) と 1 年後のアウトカム; 臨床診断を比較し、RA に

進展するタイプの UA の特徴を見出す。

2. 早期からの UA 治療開始基準作成にあたり、簡便、安価、有害事象が少ない無造影 MRI の有用性を評価する。
3. 上記 1. および 2. のデータをもとに、UA の治療開始基準案を作成する。

### (倫理面への配慮)

研究プロトコールは倫理委員会に提出し、承認を得ている。研究へのエントリーは患者の自由意思にもとづいている。

### C. 研究結果

1. UA の前向き症例対照研究

UA129 症例を解析した。症例群の 1 年後の臨床診断は RA75 症例、非 RA54 症例であった。表 1 に 1 年後の診断をアウトカムとする単変量解析結果を示すが、最も寄与する因子は抗 CCP 抗体と造影 MRI 骨髄浮腫であった。

これら抗 CCP 抗体と造影 MRI 骨髄浮腫がともに陽性の UA は全症例、1 年後には RA に進展していた (N=22)。

## 2. 無造影 MRI の評価

51 症例の早期 RA、両手 1530 評価部位における無造影条件 (無造影 MRI ; T1 と STIR) と造影条件 (造影 MRI) での滑膜炎、骨変化を比較した。表 2 にプロトコールを示す。滑膜炎は無造影と造影での一致率は 49.7% に留まった。しかしながら、骨変化 (骨髄浮腫と骨侵食) の一致率は 99.4% と極めて高く、かつ、無造影条件の感度も 77.8% と良好であった。

## D. 考 察

抗 CCP 抗体と骨髄浮腫は RA に進展する UA の抽出に極めて有用であり、江口班が提唱する、“MRI と自己抗体を用いる進展予測案”の妥当性が検証された。ここで抗リウマチ薬の治療介入を前提とした“UA 治療開始基準”を考えてみる。ヨーロッパリウマチ会議 (EULAR) は持続性もしくは骨侵食性関節炎 (いわゆる RA) への進展リスクが高い UA には、ACR1987 RA 改訂分類基準を満たしていなくても、早期からの抗リウマチ薬治療を推奨している。この場合の第一選択薬はメトトレキサート (MTX) で、レフルノミド (LEF) とスルファサラゾピリジン (SASP) も評価されている。しかしながら本邦では、UA への抗リウマチ薬保険適応はなく LEF も肺傷害誘発のリスクがある。そこで私たちは治療対象を“(無加療では) 100% RA に移行する UA”に絞り込む。また、MRI の現実的な運用を考え無造影 MRI も可とし、“手指関節造影 MRI もしくは無造影 MRI での骨変化”を陽性所見と見なす。治療プロトコール概要を表 3 に示すが、“手指関節 MRI で骨変化陽性、抗 CCP 抗体陽性の UA (今回のデータで

100% RA に進展)”を対象に、“動的割り付け MTX、SASP の前向き臨床試験”を計画する。表 4 に臨床試験エントリー後の評価項目を示すが、プライマリーエンドポイントは 1 年後、2 年後、3 年後の RA 進展抑制率とする。副次評価項目は表 4 に示す通りだが、1/年の MRI で骨変化が消失し、かつ、DAS28 で寛解の場合、抗リウマチ薬を中止する。

## E. 結 論

本年度の成果をもとに、考察に述べた“動的割り付け MTX、SASP の前向き臨床試験”を計画する。計画案は長崎大学医歯薬学総合研究科倫理委員会に提出中で、承認後には当大学リウマチ膠原病内科および関連病院を中心に症例を集積しデータを解析する。

## F. 健康危機情報

特記すべきことなし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ishibashi K, Takamura N, Aoyagi K, Yamasaki H, Abiru N, Nakazato M, Kamihira S, Maeda T. Multimers and adiponectin gene 276G > T polymorphism in the Japanese population residing in rural areas. Clin Chem Lab med 45 (11): 1457-1463, 2007.
- 2) 小武家優子, 福田英輝, 安部恵代, 尾崎誠, 高村昇, 田口知義, 青柳潔. 児童相談所入所児童における虐待と口腔内状況. 長崎医学会雑誌 82 (1): 1-6, 2007.
- 3) Morita N, Takamura N, Murakami T, Jo O, Aoyagi K, Yamashita S, Okumura Y. Evaluation of FAT-FREE mass by WHOLE-BODY counter in Japanese healthy young adults. Radiation Protection Dosimetry 123 (1): 128-130, 2007.

- 4) Ye Z, Abe Y, Kusano Y, Takamura N, Eida K, Takemoto T, Aoyagi K. The influence of visual display terminal use on the physical and mental conditions of administrative staff in Japan. *J Physiol Anthropol* 26: 69-73, 2007.
- 5) Takai K, Honda S, Ye Z, Abe Y, Takamura N, Osaki M, Kusano Y, Takemoto T, Aoyagi K. Fear of Falling among Community-dwelling Elderly women receiving visiting nursing services in Japan. *Acta Med.Nagasaki* 52: 7-11, 2007.
- 6) Ye Z, Honda S, Abe Y, Kusano Y, Takamura N, Imamura Y, Eida K, Takemoto T, Aoyagi K. Influence of work duration or physical symptoms on mental health among Japanese visual display terminal users. *Ind Health* 45: 328-333, 2007.
- 7) Tamari K, Briffa K, Tinley P, Aoyagi K. Variations in torsion of the lower limb in Japanese and Caucasians with and without knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 34 (1): 145-150, 2007.
- 8) Ugarte JL, Abe Y, Fukuda H, Honda S, Takamura N, Kobuke Y, Ye Z, Mendoza O, Shinsho F, Aoyagi K. Self-perceived oral health status and influencing factors of the elderly residents of a peri-urban area of La Paz, Bolivia. *Int Dental J* 57 (1): 19-26, 2007.
- 9) Yagura C, Takamura N, Kadota K, Nagazumi T, Morishita Y, Nakazato M, Maeda, T, Kusano Y, Abe Y, Aoyagi K. Evaluation of cardiovascular risk factors and related clinical markers in healthy young Japanese adults. *Clin Chem Lab Med* 45 (2): 220-225, 2007.
- 10) 青柳潔. 地域在住中高年女性における

新規椎体骨折と QOL. 第 5 回骨粗鬆症 QOL フォーラム パネルディスカッション: 椎体変形と QOL1. *Osteoporosis Japan* 15 (3): 別刷 22-24, 2007.

## 2. 学会発表

- 1) Aoyagi K, Abe Y. Height loss and Ddecreased physical function in Japanese women: The Hizen-Oshima Study. ASBMR 29th Annual Meeting, Honolulu, USA.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

表1. 診断未確定関節炎129症例、  
1年後のRA進展予測に対する単変量解析

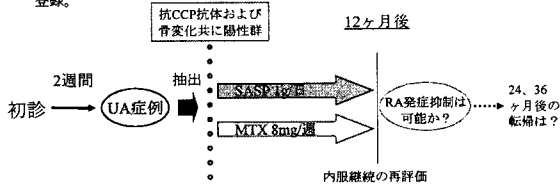
初診時検査結果	感度 (%)	特異度 (%)	Odds ratio	p-value	95% C.I.
<b>血清マーカー</b>					
IgM-RF (%)	52.0	70.4	2.57	<0.05	1.53-4.34
Anti-CCP Ab (%)	57.3	92.6	16.8	≤0.0001	7.63-36.99
MMP-3 (%)	36.0	85.2	3.23	<0.01	1.73-6.03
<b>MRI所見</b>					
対称性手・指滑膜炎 (%)	74.7	59.3	4.07	<0.005	2.52-7.30
骨髄浮腫 (%)	41.3	90.7	6.90	≤0.0001	3.34-14.29
骨浸食 (%)	29.3	90.7	4.07	<0.0001	1.94-8.52
<b>陽性予測値 (%) 陰性予測値 (%) LR+ LR- 正確度 (%)</b>					
<b>血清マーカー</b>					
IgM-RF (%)	70.9	51.4	1.76	0.682	59.7
Anti-CCP Ab (%)	91.5	61.0	7.74	0.461	72.1
MMP-3 (%)	77.1	48.9	2.43	0.751	56.6
<b>MRI所見</b>					
対称性手・指滑膜炎 (%)	71.8	62.7	1.84	0.427	68.2
骨髄浮腫 (%)	86.1	52.7	4.44	0.647	62.0
骨浸食 (%)	81.5	48.0	3.18	0.779	55.0

表2. 造影MRIと無造影MRIの比較  
方法

- 対象：発症から2年以内の関節リウマチ51例。
  - 方法：
    - 両手同時撮像造影MRIを施行。
      - 1.5T MRI
      - 評価部位：片手15関節、計30関節  
(うち1症例で片手のみ、および撮影範囲外が1カ所あり)
    - 読影方法：
      - 2名の放射線科専門医が読影
- 第1読影：T1、STIR、冠状断  
第2読影：T1、STIR、造影、冠状断
- 評価項目：滑膜炎、骨髄浮腫/浸食  
判定：○ 所見あり × 所見なし △ 評価困難

表3. UAの治療導入の試み (1)

① 当大学および関連施設において、PSLやDMARDs無治療のUA症例に対し、血清マーカー（抗CCP抗体、IgM-RF、CRP、MMP-3）、手指関節MRI検査、両手・両足単純レントゲン検査を施行、DAS28、HAQを評価。MRIでの骨変化と抗CCP抗体を共に認める症例を抽出。同意取得後、当大学RA study管理部門に登録。



② 同意取得後UMINIに登録、治療薬をSASP/MTXいずれかに動的割り付けを行う。いずれも開始後1ヶ月以内に最大量まで増量する (SASP 1g/日、MTX 8mg/週)。なお、NSAIDsの併用は可、PSLと他のDMARDsは不可。  
③ 3ヶ月ごとに診断を確認し、1987年ACR改訂分類基準を満たした時点で脱落と判定。なお、脱落例の治療内容に制限はない。

表4. UAの治療導入の試み (2)

<評価項目>	初診時	3ヶ月	6ヶ月	9ヶ月	12ヶ月	3ヶ月毎	24,36ヶ月
自己抗体	○	○	○	○	○		○
CRP, MMP-3, ESR	○	○	○	○	○		○
手MRI検査	○				○		○
単純骨レントゲン	○		○		○		○
DAS28-ESR/CRP	○	○	○	○	○		○
HAQ	○	○	○	○	○		○
診断	○	○	○	○	○		○

④ 1年後、治療薬によるRA発症抑制効果を判定。また、血清マーカーやレントゲン、DAS28、HAQを評価し、初診時データとの相関を検討する。  
⑤ MRIでの骨変化を認めずDAS28-ESR < 2.6 (-CRP < 2.3)の場合、内服中止とする。中止後も2年間フォローを行う。経過中ACR改訂分類基準を満たせばRAに対する治療を行い、分類基準を満たさないがMRI上の骨変化を認める、もしくはDAS28-ESR > 2.6 (-CRP > 2.3)であれば、同様の治療を再開する。RAに関しては治療の制限はない。



## IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表 (平成 19 年度)

< 書 籍 >

主任研究者：江口勝美

著者名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
江口勝美.	臨床免疫学概論	木本雅夫, 阪口薫雄, 山下優毅	南江堂	2007
		免疫学コア講義 改訂 2 版	東京	169-175
江口勝美.	関節リウマチ	木本雅夫, 阪口薫雄, 山下優毅	南江堂	2007
		免疫学コア講義 改訂 2 版	東京	203-208
江口勝美, 折口智樹.	感染性関節炎	杉本恒明, 矢先義雄 内科学	朝倉書店 東京	2007 1104-1105
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			2007
		平成 18 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) 総括・分担 研究報告書		1-12
江口勝美.	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			2007
		平成 18 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) 総括・分担 研究報告書		31-42
江口勝美, 蒲池 誠.	RNA スプライシング異常による SLE 発症機序の解明と新規治療法の 開発			2007
		平成 18 年度厚生労働科 学研究費補助金 (難治 性疾患克服研究事業) 総括・分担研究報告書		81-83
井田弘明, 荒牧俊幸, 和泉泰衛, 黄 明国, 松岡直樹, 江口勝美.	関節リウマチに対する生物学的製剤 による悪性腫瘍発生病リスクの検討: ナチュラル・キラー (NK) 細胞への影 響に関する研究			2006
		平成 17 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) 総括・分担 研究報告書		35-38
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 産 生抑制効果 - 各種 HTLV-I 感染 T 細胞株における解析 -			2006
		平成 17 年度厚生労働科 学研究費補助金 (難治 性疾患克服研究事業) 総括・分担研究報告書		119-121

分担研究者：三森経世

著者名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
三森経世.	混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease ; MCTD) 1. 混合性結合組織病とはどういう病 気か	井村裕夫 / 編集主幹	文光堂	2008
		わかりやすい内科学		414-417
藤井隆夫, 三森経世.	混合性結合組織病	竹内勤 / 編	日本評論社	2008
		からだの科学 - リウマ チ・膠原病のすべて	東京	79-84

野島崇樹, 三森経世.	リウマチ・膠原病の検査	竹内勤	日本評論社	2008
		からだの科学ーリウマチ・膠原病のすべて	東京	31-33
三森経世.	膠原病および類縁疾患 膠原病および類縁疾患の治療の動向	山口徹, 北原光夫, 福井次矢	医学書院	2008
		今日の治療指針 2008 年版ー私はこう治療している(Volume50)	東京	25 613
臼井 崇, 三森経世.	抗リウマチ薬	高久史麿	じほう	2007
		治療薬ハンドブックー薬剤 選択と処方のポイント 2008	東京	1061-1068
三森経世.	1. 膠原病	山本一彦	羊土社	2007
		ステロイド薬の選び方・使い方 ハンドブック	東京	54-82
吉藤 元, 三森経世.	多発性筋炎・皮膚筋炎 (PM/DM)	太田健, 奈良信雄	南江堂	2007
		今日の診断基準	東京	660-661

分担研究者：寺井千尋

著者名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
寺井千尋.	アミロイドーシス	水島裕, 高久文麿	南江堂	2007
		今日の処方	東京	355-358

研究成果の刊行に関する一覧表 (平成 19 年度)

< 雑 誌 >

主任研究者：江口勝美

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Satoh K, Shirabe S, Eguchi H, Tsujino A, Motomura M, Satoh A, Tsujihata M, Eguchi K.	Chronological changes in MRI and CSF biochemical markers in Creutzfeldt-Jakob disease patients	Dement Geriatr Cogn Disord	23 (6)	272-281	2007
Moriuchi A, Yamasaki H, Shimamura M, Kita A, Kuwahara H, Fujishima K, Satoh T, Fukushima K, Fukushima T, Hayakawa T, Mizuguchi H, Nagayama Y, Abiru N, Kawasaki E, Eguchi K.	Induction of human adiponectin gene transcription by telmisartan, angiotensin receptor blocker, independently on PPAR-gamma activation	Biochem Biophys Res Commun	356 (4)	1024-1030	2007
Fukushima N, Nishiura Y, Nakamura T, Kohno S, Eguchi K.	Blockade of IL-2 receptor suppresses HTLV-I and IFN-gamma expression in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis	Intern Med	46 (7)	347-351	2007
Migita K, Maeda Y, Abiru S, Nakamura M, Komori A, Miyazoe S, Nakao K, Yatsuhashi H, Eguchi K, Ishibashi H.	Polymorphisms of interleukin-1beta in Japanese patients with hepatitis B virus infection	J Hepatol	46 (3)	381-386	2007
Ando T, Yasui J, Inokuchi N, Usa T, Ashizawa K, Kamihara S, Eguchi K.	Non-specific activities against ruthenium crosslinker as a new cause of assay interference in an electrochemiluminescent immunoassay	Intern Med	46 (15)	1225-1229	2007
Iwanaga N, Kamachi M, Fujikawa K, Aramaki T, Izumi Y, Arima K,	Membranous glomerulonephritis and non-Hodgkin's lymphoma in a patient with primary Sjögren's syndrome	Intern Med	46 (4)	191-194	2007