

関節リウマチの早期治療開始基準作成データベースに関する研究に関する研究

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

関節リウマチ (RA) の治療において、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示しているが、そのためには早期から治療を開始すべき選択基準が必要である。私たちは診断未確定関節炎 (UA) の前向き症例研究から RA に進展する UA の特徴を明らかとしたが、今回、これら症例における治療介入研究を計画した。対象は自己抗体 (抗 CCP 抗体もしくは IgM-RF) 陽性、かつ、手指関節 MRI 骨変化 (骨髄浮腫もしくは骨侵食) 陽性の UA で 1987 年アメリカリウマチ学会 (ACR) RA 分類基準を満たさない症例である。本文中に示す適格基準と除外基準を設け、試験プロトコルを "NAGASAKI Early Arthritis Intervention Trial: NAGASAKI-Early Trial" として登録し、平成 21 年 1 月より運用可能とした。運用前の Preliminary Trial を 17 症例登録したが良好な臨床経過を得ている。

A. 研究目的

私たちの今までの研究で自己抗体 (抗 CCP 抗体もしくは IgM-RF) 陽性、かつ、手指関節 MRI 骨変化 (骨髄浮腫もしくは骨侵食) 陽性の診断未確定関節炎 (Undifferentiated arthritis; UA) は陽性予測値 100% で 1 年後の関節リウマチ (Rheumatoid arthritis; RA) 進展が認められる。本年度は RA への進展リスクが高い UA 症例を対象に早期治療 (サラゾスルファピリジン; SASP あるいはメソトレキセート; MTX) を導入し、画像的寛解の評価も含め、1 年後、2 年後の RA 発症抑制効果を検討するプロトコル策定と UMIN への登録を試みた。

B. 研究方法

当大学および関連施設において、未治療の

UA に対し身体所見、単純両手・両足骨レントゲン、炎症反応 (CRP、MMP-3、ESR)、自己抗体 (IgM-RF、抗 CCP 抗体) を施行する。これらの UA の中で自己抗体陽性 (抗 CCP 抗体または IgM-RF) および両手 MRI での骨変化を共に認める症例を抽出、対象とする。同意取得後、UMIN に登録、SASP 投与群と MTX 投与群の 2 群に動的割付を行う。投与 12 ヶ月後 RA 進展率を評価する。表 1 に患者登録フォーム、表 2 に適格患者基準と除外患者基準、表 3 に SASP と MTX の割り付け仕様を示す。対象患者年齢は 16 才以上 100 才未満、除外基準は 1987 年アメリカリウマチ学会 (ACR) RA 分類基準を満たさない、プレドニゾン内服がない、抗リウマチ剤内服がない、間質性肺炎や慢性閉塞性呼吸器疾患がない、活動性の B 型肝炎/C 型肝炎がない、の 5 項

目である。RA 診断は3ヶ月毎に更新し、1987年 ACR RA 分類基準を満たした時点で脱落と判定する。なお、脱落とみなされた症例の治療の制限はなく、脱落后も治療開始から3年後まで経過観察を行うものとする。12ヶ月後の時点で、1987年 ACR 分類基準を満たさず、DAS28-CRP \leq 2.3(あるいは DAS28-ESR \leq 2.6)かつ MRI 上骨変化を認めなければ、治療薬を中止し、その後2年間経過観察を行う。一方、1987年 ACR 分類基準を満たさないものの、DAS28-CRP $>$ 2.3(あるいは DAS28-ESR $>$ 2.6)または MRI 上骨変化を認める場合、治療薬を継続する。ただし、観察期間中、1987年 ACR 分類基準を満たした時点で RA の治療を開始する。表4と表5にプロトコル概略を示す。UMIN を介する症例登録および経過の入力は、主治医あるいは担当者が行う。

(倫理面への配慮)

RA の診断基準を満たさない UA 症例に抗リウマチ薬を投与する試験である。エントリー基準を満たす UA 症例は私たちの報告で、陽性予測値100%で1年以内に RA へ進展することが示された症例であるため、倫理的に大きな問題はないものと考えている。また、この試験への参加を強要するものではなく同意取得後に行うものである。平成20年5月長崎大学倫理委員会承認済みである(第080530134号)。

C. 研究結果

患者登録テンプレートを File Maker Pro を用いて作成した。これは Windows および Macintosh のいずれにも対応可能である。「登録時」、「3ヶ月後」、「6ヶ月後」、「1年後」の4パターンがあり、「3ヶ月後」には、3ヶ月、9ヶ月、15ヶ月、21ヶ月、27ヶ月、33ヶ月、「6ヶ月後」には6ヶ月、18ヶ月、30

ヶ月、「1年後」には1年(12ヶ月)、2年(24ヶ月)、3年(36ヶ月)が各々該当する。これらは UMIN に予め登録された研究者が研究者用ホームページにアクセスしデータ入力を行う。

平成20年9月に UMIN センターで面接、以降段階的に準備を行い、翌21年1月7日より運用開始となった(NAGASAKI Early Arthritis Intervention Trial: NAGASAKI-Early Trial)。現在、登録待ちの状況である。運用開始に至るまでに同様の適格基準と除外基準を満たす UA 患者に同意を得た後、SASP と MTX の加療を preliminary に実施中であるが、この場合の SASP もしくは MTX の判断は主治医判断である。しかしながら、登録プロトコルにある SASP もしくは MTX の12ヶ月服用の必要性を示唆する結果が得られている(分担研究者:江口勝美研究報告書参照、SASP もしくは MTX 内服6ヶ月では MRI 骨変化は改善するも消失は得られない)。

D. 考 察

真の寛解とは、臨床的寛解のみならず画像的寛解も含まれる。この研究は、RA 発症前の UA を対象に早期治療導入を行い、その RA 発症抑制効果を評価することを第一の目的とする。サブ解析として治療により発症抑制できた症例が、臨床的寛解ひいては真の寛解に到達できているのか否かを明らかにできる。近年、臨床的寛解を達成できなくても画像的異常が残存している症例があると報告がなされている。私たちの研究においても臨床的寛解の達成にも関わらず画像的寛解に至らない症例があることは予測され、治療中止可能か否かの決定が評価可能である。

E. 結 論

RA への進展リスクが極めて高い UA を対象

とする早期治療介入試験を計画し UMIN に登録した。RA 発症抑制効果および治療の適応を、臨床的な DAS28-CRP/DAS28-ESR のみならず画像からも初めて判断する、非常に重要な研究である。

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) Fujikawa K, Kawakami A, Tamai M, Uetani M, Takao S, Arima K, Iwamoto N, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, **Aoyagi K**, Eguchi K. High serum cartilage oligomeric matrix protein determines the subset of early-stage rheumatoid arthritis patients with high serum C-reactive protein, matrix metalloproteinase 3 and MRI-proven bone erosion. **J Rheumatol**, accept 2008
- 2) Akilzhanova A, Takamura N, Kusano Y, Karazhanova A, Yamashita S, Saito H, **Aoyagi K**. Association between C677T/MTHFR genotype and homocysteine concentration in a Kazakh population. **Asia Pac J Clin Nutr** 17(2): 325-329, 2008.
- 3) Tahara Y, Moji K, Honda S, Nakao R, Tsunawake N, Fukuda R, **Aoyagi K**, Nicholas M-Taylor. Fat-free mass and excess post-exercise oxygen consumption in the 40 minutes after short-duration exhaustive exercise in young male Japanese athletes. **J Physiol Anthropol** 27 (3): 139-143, 2008.
- 4) Hama K, Takamura N, Honda S, Abe Y, Yagura C, Miyamura T, Obama M, Morisaki M, Imamura S, **Aoyagi K**. Evaluation of quality of life in Japanese normal pregnant

women. **Acta Med Nagasaki** 52: 95-99, 2008.

- 5) Kadota K, Takamura N, **Aoyagi K**, Yamasaki H, Usa T, Nakazato M, Maeda T, Wada M, Nakashima K, Abe K, Takeshima F, Ozono Y. Availability of cardio-ankle vascular index(CAVI) as a screening tool for atherosclerosis. **Circulation Journal** 72 (2): 304-308, 2008.

2. 学会発表

- 1) Abe Y, **Aoyagi K**. The association of stiffness index and cross-linked N-telopeptides of type I collagen with any clinical fractures differs with age and gender. ASBMR 30th Annual Meeting (Montréal, Canada), 2008.
- 2) Mikawa K, Abe Y, **Aoyagi K**. Usefulness of spinal mouse as a screening tool for the presence of vertebral wedge deformities. ASBMR 30th Annual Meeting (Montréal, Canada), 2008.
- 3) **Aoyagi K**. Structure of the Japanese health system. The 2nd National Health Research Forum to support the Health Research System strengthening in Lao PDR, 2008.
- 4) 青柳 潔. シンポジウム「疫学研究からみた高齢者大腿骨近位部骨折の生命予後とその危険因子」第 35 回日本股関節学会 (大阪), 2008.
- 5) 青柳 潔. 教育講演「転倒・骨折と介護予防」第 67 回日本公衆衛生学会, 2008.
- 6) 玉井 慎美, 青柳 潔, 江口 勝美. 単純 MRI の有用性: 診断未確定関節炎の早期治療開始に向けて. 第 105 回日本内科学会総会, 2008.4.11-4.13, 東京.
- 7) 川上 純, 青柳 潔, 江口 勝美. 関節リウマチの予後改善のために: 抗 CCP 抗体と関節リウマチの診断・病態. 第 52 回日

本リウマチ学会総会・学術集会, 第 17 回
国際リウマチシンポジウム,
2008.4.20・4.23, 札幌.

- 8) 玉井慎美, 青柳潔, 江口勝美. 早期関節
リウマチでの両手撮像 MRI. 第 52 回日
本リウマチ学会総会・学術集会, 第 17 回
国際リウマチシンポジウム,
2008.4.20・4.23, 札幌.

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

研究者用ホームページ:

<https://center.umin.ac.jp/islet/nagasaki/>

表1. 患者登録(1)

患者登録フォーム

1 登録日	西暦□年□月□日
2 患者イニシャル	姓□名□
3 性別	○男 ○女
4 生年月日	西暦□年□月□日
5 登録日時点での年齢	自動表示
6 同意文書取得日	西暦□年□月□日
7 投与開始日	西暦□年□月□日
8 投与薬	○MTX ○SASP

*ただし、7,8は登録時には入力不能

表2. 患者登録(2)

適格基準

1 自己抗体陽性ですか	○はい ○いいえ
2 MRIで骨変化を認めますか	○はい ○いいえ

除外基準

1 RA ACR分類基準を満たしますか	○はい ○いいえ
2 PSL内服がありますか	○はい ○いいえ
3 DMARDs内服がありますか	○はい ○いいえ
4 間質性肺疾患やCOPDがありますか	○はい ○いいえ
5 活動性のB型肝炎, C型肝炎がありますか	○はい ○いいえ

表3. 割付仕様

<割付群>

A群:メソトレキサート (MTX) 投与群

B群:サラゾスルファピリジン (SASP) 投与群

<割付因子>

- ・年齢 (6.5才以上, 6.5才未満)
- ・性別 (男・女)
- ・罹病期間 (6ヶ月以上, 6ヶ月未満)

<割付決定までの流れ>

1. 新規登録症例の罹病期間内でのA群とB群の合計を計算する。
2. 罹病期間内でのA群とB群の偏りをなくすため、A群とB群の差が3以上の時は少ない割付群に強制割付する。差が3未満の場合は次に進む。
3. 「罹病期間」を除く残りの2つの割付因子について、新規登録症例の割付因子となる情報から、既登録症例での各割付因子の値の合計を割り付け群毎に計算する。
4. 算出した値を比較し、割付群を決定する。
CASE1→A群とB群の合計の差が3以上の時、症例の少ない割付群に強制割付する。
CASE2→A群とB群の合計が同数又は3未満の時、ランダムに割り付ける。

表4. プロトコル (1)

- ① 当大学および関連施設において、治療ナイーブなUA症例に対し、血清マーカー (抗CCP抗体, IgM-RF, CRP, MMP-3)、両手単純MRI検査、両手・両足単純レントゲン検査を施行、DAS28、HAQを評価。
② 抗CCP抗体およびMRIでの骨変化 (またはIgM-RFおよびMRIでの骨変化)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分類基準を満たした時点で脱落と判定。なお、脱落後の治療内容に制限はない。

表5. プロトコル (2)

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

- ④ 1年後、治療によるRA発症抑制効果を検討。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。
- ⑥ 画像的寛解を含めた、RA発症抑制効果の評価を統計学的手法を用いて行う。

関節リウマチの早期診断、早期治療、病態解析に関する研究

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

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、末梢血 CD4⁺T 細胞サブセット、RA 滑膜線維芽細胞 (FLS) CCL20 産生、RA 患者血清 CCL20 濃度測定から行った。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 骨変化と自己抗体が陽性の UA は陽性予測値 100% で 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た。この成果をもとに UA の DMARDs 治療介入試験 - 自己抗体と MRI 骨変化が陽性の UA に対するメトトレキサート (MTX)、サラゾスルファピリジン (SASP) の臨床評価 - を UMIN に NAGASAKI-Early Trial として登録した。登録前 17 症例の Preliminary 結果解析では DMARDs は高率に臨床的寛解を導入し得た。RA 患者末梢血 CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} 制御性 T 細胞数は健常人と比較して低かったが DMARDs 寛解導入によりそれは回復した。炎症組織への Th-17 細胞浸潤を誘導するケモカイン CCL20 は FLS から産生され、これは IL-1 β 、TNF- α 、IL-17、IL-6 で相乗的に増強され、かつ、インフリキシマブ、エタネルセプト、トシリズマブで有意に抑制された。活動性 RA 患者の血清 CCL20 は健常人より有意に高値を示し、インフリキシマブ、エタネルセプト、トシリズマブの治療反応に応じて低下した。今後は NAGASAKI-Early Trial での臨床評価、MRI 画像評価、細胞機能評価、血清マーカー評価を前向きに実施し、RA の早期診断、早期治療、病態解析を一元的に説明できるデータベースを構築したい。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) は診断未確定関節炎 (undifferentiated arthritis; UA) から進展し、その進展過程は UA 発症後 1 年で経過がわかることが多い。これは UA 初期でも RA 進展リスクが高い場合は積極的な治療介入の必要性を示唆する。すなわち RA 進展リスクが高い UA は DMARDs フリーの場合、高率に 1 年以内に RA に進展し骨破壊を来す可能性がある。これに関して私たちは RA 進展リスクが高い UA の特徴として自己抗体陽性、手指関節 MRI 骨変化陽性を明らかとした。本年度

はそれを踏まえた治療介入試験の準備と実施を試みた。病態解析に関しては RA と制御性 T 細胞、Th-17 細胞の関わりを、末梢血制御性 T 細胞サブセット、滑膜線維芽細胞 (fibroblast-like synovial cells: FLS) からの CCL20 産生、血清 CCL20 濃度から解析した。

B. 研究方法

1. RA への進展リスクが高い UA に対する DMARDs 治療介入研究：自己抗体 (抗 CCP 抗体もしくは IgM-RF) かつ手指関節 MRI

骨変化（骨髄浮腫もしくは骨侵食）が陽性のUAは1年後のRA進展陽性予測値は100%である。今回はこれら症例に対するDMARDs治療経過を臨床的ならびに画像的に評価した。

2. 制御性T細胞とCCL20に関する研究：
 - a. RAもしくは健康人末梢血CD4⁺CD25^{high}CD127^{low}/制御性T細胞数をFACS解析した。
 - b. RA滑膜組織から単離培養したFLSから産生されるCCL20をELISA法で測定。炎症性サイトカインと生物学的製剤のin vitro効果を検討した。
 - c. RA患者と健康人血清CCL20濃度、RA患者では生物学的製剤治療経過での推移を比較検討した。

（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への進展リスクが高いUAに対するDMARDs治療介入研究：UA129症例のサブ解析では自己抗体と骨髄浮腫が陽性の場合全症例（N=24、PPV100%）1年後にはRA進展を認めた。これをベースにUAのDMARDs治療介入試験 - 自己抗体とMRI骨変化が陽性のUAに対するMTX、SASPの臨床評価 - をUMINにNAGASAKI-Early Trialとして登録したが運営開始が12月となった。そこでこれら基準を満たす症例のPreliminary評価を実施した。対象は17症例。関節症状出現からMRI撮像まで平均10.6週、DMARDs導入まで12.1週。表1と表2にまとめを示すが、今回はRAへの進展（ACR1987RA分類基準）、

臨床的寛解導入（DAS28-ESR<2.6）、MRI経時変化（DMARDs導入6ヶ月後ないし12ヶ月後）、単純X変化を評価項目とした。DMARDsはMTX14例、SASP2例、Tac1例で導入後6ヶ月以上経過する10症例ではRA進展阻止：4/10（40%）、臨床的寛解導入：8/10（80%）と良好な経過を得られた（表3）。10症例中9症例に計時的にMRIを撮像し6ヶ月後MRIでは4/6に骨変化改善残存、12ヶ月後MRIでは1/3に骨変化改善残存、1/3に骨変化消失の結果を得ている。図1に症例8の経過を示す。症例8はRAへの進展なしで寛解、骨破壊進展なし、6ヶ月後のMRI骨変化は残存軽快である。

2. 制御性T細胞とCCL20に関する研究：
 - a. RAもしくは健康人末梢血CD4⁺CD25^{high}CD127^{low}/制御性T細胞数をFACS解析した。図2に示すように末梢血CD4⁺CD25^{high}CD127^{low}/T細胞はFoxp3を強発現し制御性T細胞分画と考えられた。図3に示すようにRA患者末梢血のこれら細胞分画は健康人より有意に低下していたが、臨床的寛解が得られた症例群ではこのサブセットは回復していた。
 - b. RA滑膜組織から単離培養したFLSから産生されるCCL20をELISA法で測定した。FLSのCCL20産生増強はIL-1β、TNF-α、IL-17の順に強く、IL-6単独での産生誘導作用はなかった。IL-1β、TNF-α、IL-17、IL-6はCCL20産生への相乗効果が認められ、この産生誘導はTNF阻害剤（図4）、IL-6阻害剤（図5）の添加で有意に抑制された。
 - c. RA患者と健康人血清CCL20濃度、RA患者では生物学的製剤治療経過での推移を比較検討した。健康人13名（6.6±6.6pg/ml）と比較して高疾患活動性RA14

名 (DAS28-ESR: 6.0 ± 1.2 , 49.7 ± 37.5 pg/ml) の血清 CCL20 は顕著に高値を示し、生物学的製剤投与 3-6 ヶ月後 (インフリキシマブ 5 名、エタネルセプト 4 名、トシリズマブ 5 名) に moderate response 以上の治療反応性が得られた時点では 19.5 ± 13.6 pg/ml に有意に低下した。

D. 考 察

1. RA への進展リスクが高い UA に対する DMARDs 治療介入研究の Preliminary 評価では良好な経過が得られたが臨床的寛解時にも MRI 骨変化は軽快するも残存した。私たちは UA の DMARDs 治療介入試験 - 自己抗体と MRI 骨変化が陽性の UA に対する MTX、SASP の臨床評価 - を UMIN に NAGASAKI-Early Trial として登録した (表 4)。この臨床試験は MTX と SASP の前向き 2 群動的割り付け試験である。表 4 に目指す outcome を示すが、DMARDs は 1 年間継続投与し、1 年後の MRI 経年変化をみて中止の是非を検討したい。
2. 制御性 T 細胞と CCL20 に関する研究では末梢血 CD4⁺T 細胞サブセットで制御性 T 細胞分画が、また、CCL20 濃度で Th-17 機能の推測が可能と考えられた。

E. 結 論

NAGASAKI-Early Trial は RA への進展リスクが高い UA を対象に、かつ、MRI 画像評価を outcome measure の 1 つにした世界初の画期的な臨床研究である。臨床評価、画像評価、細胞機能評価、血清マーカー評価を一元的に実施することで、診断未確定早期関節炎 (UA) に対する DMARDs 薬効評価のみならず、寛解に関連して変動する血清マーカーや制御性 T 細胞、Th-17 細胞の動的解析も現実的になってきた。今後の前向き研究で RA の早期診断、

早期治療、病態解析を一元的に説明できるデータベースを構築したい。

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) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Arima K, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Aoyagi K, **Eguchi K**. A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis using MRI of wrists and finger joints and serologic autoantibodies. *Arthritis Care & Research*, accept.
- 2) Tateishi Y, Iguchi Y, Kimura K, Kobayashi K, Shibasaki K, **Eguchi K**. Right-to-left shunts may be not uncommon cause of TIA in Japan. *J Neurol Sci* 277 (1-2): 13-16, 2009.
- 3) Iwamoto N, Kawakami A, Tamai M, Fujikawa K, Arima K, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, **Eguchi K**. Determination of the subset of Sjögren's syndrome with articular manifestations by anticyclic citrullinated peptide antibodies. *J Rheumatol*, in press.
- 4) Miyaaki H, Zhou H, Ichikawa T, Nakao K, Shibata H, Takeshita S, Akiyama M, Ozawa E, Miura S, **Eguchi K**. Study of liver-targeted regulatory T cells in hepatitis B and C virus in chronically infected patients. *Liver Int*, in press.
- 5) Kawasaki E, Awata T, Ikegami H, Kobayashi T, Maruyama T, Nakanishi K, Shimada A, Uga M, Kurihara S, Kawabata Y,

- Tanaka S, Kanazawa Y, **Eguchi K**. Genetic association between the IL2RA and mode of onset of type 1 diabetes in the Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab*, in press.
- 6) Akiyama M, Miyaaki H, Miuma S, Shibata H, Fujimoto M, Takeshita S, Ozawa E, Ichikawa T, Nakao K, Eguchi K. Significance of trans-hepatic arterial chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Oncol Rep* 20 (2): 353-357, 2008.
 - 7) Goto T, Ishikawa H, Matsumoto K, Nishimura D, Kusaba M, Taura N, Shibata H, Miyaaki H, Ichikawa T, Hamasaki K, Nakao K, Maeshima Y, **Eguchi K**. Tum-1, a tumstatin fragment, gene delivery into hepatocellular carcinoma suppresses tumor growth through inhibiting angiogenesis. *Int J Oncol* 33 (1): 33-40, 2008.
 - 8) Hirano K, Ichikawa T, Nakao K, Matsumoto A, Miyaaki H, Shibata H, Eguchi S, Takatsuki M, Ikeda M, Yamasaki H, Kato N, Kanematsu T, Ishii N, **Eguchi K**. Differential effects of calcineurin inhibitors, tacrolimus and cyclosporine A, on interferon-induced antiviral protein in human hepatocyte cells. *Liver Transplant* 14 (3): 292-298, 2008.
 - 9) Kusumoto K, Yatsushashi H, Nakao R, Hamada R, Fukuda M, Tamada Y, Taura N, Komori A, Daikoku M, Hamasaki K, Nakao K, Ishibashi H, Miyakawa Y, **Eguchi K**. Detection of HBV core promoter and precore mutations helps distinguish flares of chronic hepatitis from acute hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 23 (5): 790-793, 2008.
 - 10) Miyasaka N, **Eguchi K**, the CHANGE study investigators. Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. *Mod Rheumatol* 18 (3): 252-262, 2008.
 - 11) Yoshizaki A, Kawakami A, Aramaki T, Ida H, **Eguchi K**. Preferential recovery by an intensive initial therapy from hemophagocytic syndrome complicated with adult onset Still's disease presenting as agranulocytosis and hypercytokinemia. *Clin Exp Rheumatol* 26(2): 383, 2008.
 - 12) Kasagi S, Kawano S, Nakazawa T, Sugino H, Koshiba M, Ichinose K, Ida H, **Eguchi K**, Kumagai S. A case of periodic-fever-syndrome-like disorder with lipodystrophy, myositis, and autoimmune abnormalities. *Mod Rheumatol* 18(2): 203-207, 2008.
 - 13) Hida A, Akahoshi M, Takagi Y, Ashizawa K, Imaizumi M, Soda M, Maeda R, Nakashima E, Ida H, Kawakami A, Nakamura T, **Eguchi K**. Prevalence of Sjögren syndrome among Nagasaki atomic bomb survivors. *Ann Rheum Dis* 67(5): 689-695, 2008.
 - 14) Fujikawa K, Kawakami A, **Eguchi K**. Recovery from multiple cranial nerve palsy of Wegener granuloma with infliximab. *J Rheumatol* 35(7): 1471, 2008.
 - 15) Nakamura H, Takagi Y, Kawakami A, Ida H, Nakamura T, Nakamura T, **Eguchi K**. HTLV-I infection results in resistance toward salivary gland destruction of Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 26(4): 653-655, 2008.
 - 16) Nakamura H, Tateishi S, Kawakami A, Ida H, Fukuda T, Sasaki M, Koide Y, Ashizawa N, Seto S, Hayashi T, Sato S, **Eguchi K**. A

- case of mixed connective tissue disease complicated with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. **Rheumatol Int** 28(12): 1273-1275, 2008.
- 17) Nakamura H, Kawakami A, Iwamoto N, Ida H, Koji T, **Eguchi K**. Rapid and significant induction of TRAIL-mediated type II cells in apoptosis of primary salivary epithelial cells in primary Sjögren's syndrome. Apoptosis: an international journal on programmed cell death. **Apoptosis** 13(11): 1322-1330, 2008.
 - 18) Nakamura H, Usa T, Motomura M, Ichikawa T, Nakao K, Kawasaki E, Tanaka M, Ishikawa K, **Eguchi K**. Prevalence of interrelated autoantibodies in thyroid disease and autoimmune disorders. **J Endocrinol Invest** 31 (10): 861-865, 2008.
 - 19) Fukushima K, Abiru N, Nagayama Y, Kobayashi M, Satoh T, Nakahara M, Kawasaki E, Yamasaki H, Ueha S, Matsushima K, Liu E, **Eguchi K**. Combined insulin B:9-23 self-peptide and polyinosinic-polycytidylic acid accelerate insulinitis but inhibit development of diabetes by increasing the proportion of CD4⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells in the islets in non-obese diabetic mice. **Biochem Biophys Res Commun** 367 (4): 719-724, 2008.
 - 20) Kawasaki E, Kuriya G, Satoh T, Fujishima K, Moriuchi A, Fukushima K, Ozaki M, Abiru N, Yamasaki H, **Eguchi K**. Humoral immune response to islet autoantigens in Japanese patients with type 1 diabetes. **Ann N Y Acad Sci** 1150:248-251, 2008.
 - 21) Kawasaki E, Imagawa A, Makino H, Uga M, Abiru N, Hanafusa T, Uchigata Y, **Eguchi K**. Differences in the contribution of CTLA4 gene to susceptibility to fulminant and type 1A diabetes in Japanese patients. **Diabetes Care** 31(8): 1608-1610, 2008.
 - 22) Kawasaki E, Uga M, Nakamura K, Kuriya G, Satoh T, Fujishima K, Ozaki M, Abiru N, Yamasaki H, Wenzlau JM, Davison HW, Hutton JC, **Eguchi K**. Association between anti-ZnT8 autoantibody specificities and SLC30A8 Arg325Trp variant in Japanese patients with type 1 diabetes. **Diabetologia** 51 (12): 2299-2302, 2008.
 - 23) Imaizumi M, Ashizawa K, Neriishi K, Akahoshi M, Nakashima E, Usa T, Tominaga T, Hida A, Sera N, Soda M, Fujiwara S, Yamada M, Maeda R, Nagataki S, **Eguchi K**. Thyroid diseases in atomic bomb survivors exposed in utero. **J Clin Endocrinol Metab** 93(5): 1641-1648, 2008.
 - 24) Fukushima N, Nakamura T, Nishiura Y, Ida H, Aramaki T, **Eguchi K**. HTLV-I production based on activation of integrin/ligand signaling in HTLV-I-infected T cell lines derived from HAM/TSP patients. **Intervirology** 51(2): 123-129, 2008.
 - 25) Tateishi Y, Iguchi Y, Kimura K, Inoue T, Shibasaki K, **Eguchi K**. Contrast-enhanced transcranial color-coded duplex sonography criteria for basilar artery stenosis. **J Neuroimaging** 18(4): 407-410, 2008.
 - 26) Miyaaki H, Ichikawa T, Nakao K, Yatsushashi H, Furukawa R, Ohba K, Omagari K, Kusumoto Y, Yanagi K, Inoue O, Kinoshita N, Ishibashi H, Yano M, **Eguchi K**. Clinicopathological study of nonalcoholic fatty liver disease in Japan: the risk factors for fibrosis. **Liver Int.** 28 (4): 519-524, 2008.
 - 27) Shibata H, Ichikawa T, Nakao K, Miyaaki H, Takeshita S, Akiyama M, Fujimoto M, Miuma S, Kanda S, Yamasaki H, **Eguchi K**.

- A high glucose condition sensitizes human hepatocytes to hydrogen peroxide-induced cell death. *Mol Med Rep* 1: 379-385, 2008.
- 28) Migita K, Abiru S, Tanaka M, Ito M, Miyashita T, Maeda Y, Koga T, Nakamura M, Komori A, Yatsunashi H, Ida H, Eguchi K, Hirayama K, Yasunami M, Ishibashi H. Acute hepatitis in a patient with familial Mediterranean fever. *Liver Int* 28 (1): 140-142, 2008.
- 29) 江口勝美. リウマチ・膠原病の早期診断. *からだの科学* 256: 24-29, 2008.
- 30) 江口勝美. TNF 阻害薬と結核症. *呼吸器* 13 (1): 84-91, 2008.
- 31) 江口勝美. 関節リウマチの早期診断・治療—その重要性和と実際— *Medical Practice* 25 (8): 1341-1347, 2008.
- 32) 江口勝美, 上谷雅孝. MRI を用いた関節リウマチの早期診断予測. *関節外科* 27 (10 増刊): 82-95, 2008.
- 33) 江口勝美, 宇佐俊郎, 上谷雅孝. 画像診断. *総合臨床* 57 (12): 2846-2854, 2008.
- 34) 江口勝美. 関節リウマチの早期診断予測と適切な治療. *日本臨床内科医会誌* 23 (4): 389-397, 2008.
- 35) 松原 司, 江口勝美, 三森経世. 関節リウマチの診断方法の進歩. *診断と治療* 96 (2): 369-376, 2008.
- 36) 江口勝美, 右田清志, 川上 純, 折口智樹, 井田弘明, 中村英樹, 玉井慎美, 蒲池 誠. 【臨床医学の展望】リウマチ(膠原病)・アレルギー学. *日本医事新報* 4372: 64-73, 2008.
- 37) 井田弘明, 江口勝美. TRAPS の分子病態. *炎症と免疫* 16 (2): 139-148, 2008.
- 38) 一瀬邦弘, 川上 純, 江口勝美. 早期症例への積極的導入の意義. *Progress in Medicine* 28 (1): 41-47, 2008.
- 39) 折口智樹, 江口勝美. 新しい生物学的製剤開発の現状と将来展望. *Progress in Medicine* 28 (1): 91-97, 2008.
- 40) 川上 純, 玉井慎美, 岩本直樹, 江口勝美. <早期診断・早期治療のこつと治療のアルゴリズム> 関節リウマチ. *内科* 101 (4): 629-634, 2008.
- 41) 川上 純, 玉井慎美, 江口勝美. EULAR 早期関節ガイドライン. *リウマチ科* 39 (5): 449-453, 2008.
- 42) 川上 純, 玉井慎美, 江口勝美. 早期関節炎と関節リウマチ. *長崎市医師会報* 42 (6): 36-39, 2008.
- 43) 川尻真也, 川上 純, 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. 高尿酸血症の持続により持続性の多発関節炎を呈した慢性結節性通風の一例. *Jpn J Clin Immunol* 31 (3): 190-194, 2008.
- 44) 井田弘明, 一瀬邦弘, 荒牧俊幸, 右田清志, 江口勝美. TNF receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) の全国疫学調査. *小児科* 49 (10): 1349-1356, 2008.
- 45) 川上 純, 玉井慎美, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川啓太, 江口勝美. 診断未確定関節炎の治療. *リウマチ科* 40 (3): 303-308, 2008.
- 46) 上谷雅孝, 川上 純, 玉井慎美, 江口勝美. PART2 骨関節疾患の MR imaging 関節炎の MRI 関節リウマチを中心に. *臨床画像* 24 (11): 1336-1345, 2008.
- 47) 塩月香那子, 後藤貴史, 宮明寿光, 市川辰樹, 中尾一彦, 江口勝美. 抗 GAD 抗体陽性 C 型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の検討. *肝臓* 49 (3): 122-124, 2008.
- 48) 阿比留教生, 江口勝美. 自己抗原の経

粘膜炎による自己免疫疾患の発症抑制
-1型糖尿病とインスリンB鎖ペプチド
を中心に-。臨床免疫・アレルギー科
50(1): 90-97, 2008.

- 49) 川崎英二, 江口勝美. 糖尿病基礎研究の
進歩 糖尿病と耐糖能低下の成因分類と
発症機序 1型糖尿病 膵島炎発症の分子
メカニズム. 日本臨床 66(増3): 348-353,
2008.
- 50) 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. 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)平成19年度総括・
分担研究報告書, pp. 3-28, 2008.
- 51) 江口勝美. 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. 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)平成19年度総括・
分担研究報告書, pp. 63-74, 2008.

2. 学会発表

- 1) Tamai M, Kawakami A, Kawashiri S,
Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T,
Ichinose K, Kamachi M, Arima K,
Nakamura H, Ida H, Origuchi T, **Eguchi K**.
Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies
and genetic background as prognostic
factors for the development of rheumatoid
arthritis in patients with palindromic
rheumatism. Annual European Congress of
Rheumatology, 2008.6.11-14, Paris, France.
- 2) Tamai M, Uetani M, Kawakami A,
Fukushima A, Arima K, Fujikawa K,
Iwamoto N, Kawashiri S, Aramaki T,
Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Ida
H, Origuchi T, **Eguchi K**. Bone changes
detected by plain MRI of both wrists and
finger joints in early-stage rheumatoid

arthritis accurately reflect the bone changes
in GD-enhanced MRI. Annual European
Congress of Rheumatology, 2008.6.11-14,
Paris, France.

- 3) 江口勝美. 関節リウマチの早期診断と関
節破壊進行の予測. 第105回日本内科学
会講演会, 2008.4.11-4.13, 東京.
- 4) 玉井慎美, 川上 純, 上谷雅孝, 福島
文, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 有
馬和彦, 青柳 潔, 江口勝美. 単純 MRI
の有用性: 診断未確定関節炎の早期治療
開始に向けて. 第105回日本内科学会
講演会, 2008.4.11-4.13, 東京.
- 5) 江口勝美. MRI 画像による関節リウマチ
の早期診断予測と関節破壊進行予測. 第
52回日本リウマチ学会総会・学術集会,
第17回国際リウマチシンポジウム,
2008.4.20-4.23, 札幌.
- 6) 井田弘明, 一瀬邦弘, 荒牧俊幸, 川尻真
也, 岩本直樹, 藤川敬太, 蒲池 誠, 玉
井慎美, 中村英樹, 折口智樹, 川上 純,
右田清志, 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52回日本リウマチ学会総会・
学術集会, 第17回国際リウマチシンポ
ジウム, 2008.4.20-4.23, 札幌.
- 7) 井田弘明, 一瀬邦弘, 荒牧俊幸, 江口勝
美. 本邦における自己炎症症候群の定
義の検討. 第52回日本リウマチ学会総
会・学術集会, 第17回国際リウマチシン
ポジウム, 2008.4.20-4.23, 札幌.
- 8) 古賀智裕, 右田清志, 宮下賜一郎, 鳥越
雄史, 本川 哲, 江口勝美. 血清アミロ
イドA蛋白のRA滑膜細胞に対する影響.
第52回日本リウマチ学会総会・学術集
会, 第17回国際リウマチシンポジウム,
2008.4.20-4.23, 札幌.
- 9) 玉井慎美, 上谷雅孝, 川上 純, 川尻真

- 也, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 有馬和彦, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 青柳 潔, 江口勝美. 早期関節リウマチでの両手撮像 MRI. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第 17 回国際リウマチシンポジウム, 2008.4.20-4.23, 札幌.
- 10) 江口勝美, 上谷雅孝, 川上 純, 玉井慎美. MRI 画像による関節リウマチの早期診断予測と関節破壊進行予測. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第 17 回国際リウマチシンポジウム, 2008.4.20-4.23, 札幌.
- 11) 江口勝美. 関節リウマチの早期診断予測と適切な治療. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第 17 回国際リウマチシンポジウム, 2008.4.20-4.23, 札幌.
- 12) 荒牧俊幸, 井田弘明, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 一瀬邦弘, 中村英樹, 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(第二報). 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第 17 回国際リウマチシンポジウム, 2008.4.20-4.23, 札幌.
- 13) 藤川敬太, 川上 純, 藤本 学, 桑名正隆, 佐藤伸一, 江口勝美. 皮膚筋炎で検出される抗 140kD 抗体および 140/155kD 抗体の臨床的意義. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第 17 回国際リウマチシンポジウム, 2008.4.20-4.23, 札幌.
- 14) 川上 純, 玉井慎美, 藤川敬太, 岩本直樹, 川尻真也, 江口勝美. 抗 CCP 抗体と関節リウマチの診断・病態. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第 17 回国際リウマチシンポジウム, 2008.4.20-4.23, 札幌.
- 15) 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. 抗 CCP 抗体と関節リウマチの診断・病態. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第 17 回国際リウマチシンポジウム, 2008.4.20-4.23, 札幌.
- 16) 中島宗敏, 川上 純, 中村英樹, 井田弘明, 江口勝美. 関節リウマチの活動性マーカーとしての抗 CCP 抗体価の検討. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第 17 回国際リウマチシンポジウム, 2008.4.20-4.23, 札幌.
- 17) 岩本直樹, 川上 純, 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. 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: 併用抗リウマチ薬による層別化. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第 17 回国際リウマチシンポジウム, 2008.4.20-4.23, 札幌.
- 18) 蒲池 誠, 荒牧俊幸, 藤川敬太, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 川尻真也, 江口勝美. Monocyte(Mo)はリンパ球の NF- κ B と CDKs/Cyclin 複合体活性を相反性に制御する: Nitric oxide(NO)産生による細胞間シグナルと mitochondrial hyperpolarization(MHP: ミトコンドリア過分極)の SLE における病態的意義の考察. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第 17 回国際リウマチシンポジウム, 2008.4.20-4.23, 札幌.
- 19) 蒲池 誠, 荒牧俊幸, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 一瀬邦弘, 江口勝美. ミゾリピン(MZR)が持つ mRNA splicing 調

- 節作用の発見:MZR はリンパ球活性化により downregulate されていた caspase-8 の splice variant 発現を SR 蛋白質のリン酸化を低下させて upregulate する。第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第 17 回国際リウマチシンポジウム, 2008.4.20-4.23, 札幌。
- 20) 藤川敬太, 井田弘明, 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, 川上 純, 植木幸孝, 江口勝美. 原発性肥厚性骨関節症の 3 症例。第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第 17 回国際リウマチシンポジウム, 2008.4.20-4.23, 札幌。
- 21) 笠木伸平, 河野誠司, 中澤 隆, 小柴賢洋, 一瀬邦弘, 井田弘明, 江口勝美. 周期性発熱を来たした筋炎の一症例。第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第 17 回国際リウマチシンポジウム, 2008.4.20-4.23, 札幌。
- 22) 右田清志, 宮下賜一郎, 古賀智裕, 鳥越雄史, 本川 哲, 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 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第 17 回国際リウマチシンポジウム, 2008.4.20-4.23, 札幌。
- 23) 川尻真也, 川上 純, 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. 関節リウマチにおけるケモカイン CCL20 と生物学的製剤。第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第 17 回国際リウマチシンポジウム, 2008.4.20-4.23, 札幌。
- 24) 荒牧俊幸, 井田弘明, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 一瀬邦弘, 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(第三報)。第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第 17 回国際リウマチシンポジウム, 2008.4.20-4.23, 札幌。
- 25) 川上 純, 藤川敬太, 岩永 希, 後藤明子, 福田孝昭, 本多靖洋, 中島宗敏, 河部庸次郎, 松岡直樹, 古山雅子, 右田清志, 塚田敏昭, 溝上明成, 峰 雅宣, 植木幸孝, 江口勝美. インフリキシマブ治療 2 年間の臨床評価。第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第 17 回国際リウマチシンポジウム, 2008.4.20-4.23, 札幌。
- 26) 塚田敏昭, 川上 純, 江口勝美, 井田弘明, 中村英樹. 高齢者における MTX 治療の問題点。第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第 17 回国際リウマチシンポジウム, 2008.4.20-4.23, 札幌。
- 27) 折口智樹, 荒牧俊幸, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 玉井慎美, 井田弘明, 川上 純, 植木幸孝, 中島宗敏, 松岡直樹, 河部庸次郎, 福田孝昭, 峰 雅宣, 江口勝美. 関節リウマチ患者によるタクロリムスの QOL に対する評価。第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第 17 回国際リウマチシンポジウム, 2008.4.20-4.23, 札幌。
- 28) 一瀬邦弘, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 蒲池 誠, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 本多靖洋, 植木幸孝, 塚田敏昭, 江口勝美. ミゾリピン単回内服によるリウマチ性疾患の治療効果の検討。第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第 17 回国際リウマチシンポジウム, 2008.4.20-4.23, 札幌。
- 29) 森 源喜, 古賀智裕, 宮下賜一郎, 濱田久之, 右田清志, 江口勝美. 多発性筋炎

- に伴う間質性肺炎急性増悪に対しボリミキシン固相化カラム(PMX-DHP)・白血球除去療法(LCAP)を施行した一例。第52回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第17回国際リウマチシンポジウム, 2008.4.20-4.23, 札幌。
- 30) 川尻真也, 川上 純, 藤川敬太, 岩本直樹, 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. 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2例。第52回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第17回国際リウマチシンポジウム, 2008.4.20-4.23, 札幌。
- 31) 中村英樹, 川上 純, 岩本直樹, 井田弘明, 江口勝美. 唾液腺破壊からみたHTLV-1 関連シェーグレン症候群の特徴について。第52回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第17回国際リウマチシンポジウム, 2008.4.20-4.23, 札幌。
- 32) 江口勝美. アダリムマブの適応と使い方。第29回日本炎症・再生医学会, 2008.7.8-7.10, 東京。
- 33) 井田弘明, 一瀬邦弘, 荒牧俊幸, 川上 純, 右田清志, 江口勝美. 本邦における自己炎症疾患の現状と定義の検討。第29回日本炎症・再生医学会, 2008.7.8-7.10, 東京。
- 34) 川尻真也, 川上 純, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 江口勝美. 肺胞出血および急速進行性糸球体腎炎により再燃した顕微鏡的多発血管炎の一例。第282回九州地方会, 2008.8.23, 沖縄。
- 35) 荒牧俊幸, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美, 折口智樹, 塚田敏昭. 多発腱付着部炎を合併した全身性エリテマトーデスの一例。第36回九州リウマチ学会, 2008.9.6-9.7, 佐賀。
- 36) 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, 中島宗敏, 井田弘明, 折口智樹, 植木幸孝, 江口勝美. MRI 骨変化と自己抗体が陽性の診断未確定関節炎(UA)へのDMARDs治療。第36回九州リウマチ学会, 2008.9.6-9.7, 佐賀。
- 37) 折口智樹, 川尻真也, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 岩本直樹, 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. 最近経験したChurg-Strauss症候群の3例。第36回九州リウマチ学会, 2008.9.6-9.7, 佐賀。
- 38) 野中文陽, 川尻真也, 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, 川上 純, 江口勝美. 臨床的血球貪食症候群の合併が考えられた成人発症Still病6例の臨床経過および治療。第36回九州リウマチ学会, 2008.9.6-9.7, 佐賀。
- 39) 川上 純, 川尻真也, 岩本直樹, 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, 中島宗敏, 宮下賜一郎, 右田清志, 寺田馨, 植木幸孝, 江口勝美. トシリズマブによる関節リウマチの治療経験。第36回九州リウマチ学会, 2008.9.6-9.7, 佐賀。
- 40) 植木幸孝, 寺田 馨, 佐藤浩信, 川上 純, 江口勝美. RA診療における地域連携(地域連携バスを利用して)。第36回九州リウマチ学会, 2008.9.6-9.7, 佐賀。
- 41) 藤川敬太, 川上 純, 川尻真也, 岩本直樹, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 有馬和彦, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 江口勝美. TNF 阻害薬により

- 血管炎を来たした症例の検討. 第 36 回九州リウマチ学会, 2008.9.6-9.7, 佐賀.
- 42) 塚田敏昭, 井上祐一, 川上 純, 江口勝美. 生物学的製剤使用中に非結核性抗酸菌症による気胸を合併した一例. 第 36 回九州リウマチ学会, 2008.9.6-9.7, 佐賀.
- 43) 今立博子, 宮下賜一郎, 牧山純也, 今立俊輔, 古賀智裕, 後藤亮介, 大野直義, 濱田久之, 高山隼人, 右田清志, 伊東正博, 江崎宏典, 江口勝美. 心タンポナーデを来たしたリウマチ性心外膜炎の一例. 第 36 回九州リウマチ学会, 2008.9.6-9.7, 佐賀.
- 44) 原口智佳子, 岩永 希, 川上 純, 島正義, 江口勝美. C 型慢性肝炎に対する IFN 療法後に多発筋炎を発症した一例. 第 36 回九州リウマチ学会, 2008.9.6-9.7, 佐賀.
- 45) 玉井慎美, 川上 純, 中島宗敏, 島山史, 高原 耕, 溝上明成, 原 肇秀, 林徳眞吉, 大坪まゆみ, 山口哲治, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 有馬和彦, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 江口勝美. DIP 関節炎と皮膚病変を呈した多中心生細網組織球症の 2 症例. 第 36 回九州リウマチ学会, 2008.9.6-9.7, 佐賀.
- 46) 江口勝美. 関節リウマチの治療最前線—不治の病から治る時代への幕開け—. 第 36 回九州リウマチ学会, 2008.9.6-9.7, 佐賀.
- 47) 江口勝美. 関節リウマチの早期診断予測と適切な治療. 第 22 回日本臨床内科医学会, 2008.9.14-15, 長崎.
- 48) 藤川敬太, 川上 純, 加治賢三, 藤本学, 川尻真也, 岩本直樹, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 蒲池 誠, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 石本裕士, 迎 寛, 桑名正隆, 河野 茂, 竹原和彦, 佐藤伸一, 江口勝美. 皮膚筋炎で検出される 155/140kD 抗体および抗 ARS 抗体の臨床的意義. 第 36 回日本臨床免疫学会総会, 2008.10.17-10.18, 東京.
- 49) 野中文陽, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 蒲池 誠, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 川上 純, 江口勝美. 臨床的血球貧血症候群の合併から考えられた成人発症 Still 病 6 例の臨床経過および治療. 第 36 回日本臨床免疫学会総会, 2008.10.17-10.18, 東京.
- 50) 川尻真也, 川上 純, 江口勝美. 関節リウマチにおけるケモカイン CCL20. 第 36 回日本臨床免疫学会総会, 2008.10.17-10.18, 東京.
- 51) 井田弘明, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 右田清志, 江口勝美. 不明熱と TNF レセプター関連周期熱症候群(TRAPS). 第 38 回日本皮膚アレルギー・接触皮膚炎学会総会学術大会, 2008.11.7-11.9, 大阪.
- 52) 川上 純, 玉井慎美, 上谷雅孝, 青柳潔, 江口勝美. MRI と自己抗体を用いた早期関節炎の予後予測. 第 23 回日本臨床リウマチ学会, 2008.11.29-11.30, 横浜.
- 53) 玉井慎美, 川上 純, 有馬和彦, 藤川敬太, 岩本直樹, 川尻真也, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 江口勝美. 関節リウマチにおける抗 CCP-2 抗体値の推移. 第 23 回日本臨床リウマチ学会, 2008.11.29-11.30, 横浜.
- 54) 蒲池 誠, 江口勝美. Nitric oxide によるヒト T 細胞分化が齎す IL-2 産生亢進と IL-6 産生低下を介した制御性 T 細胞の誘導. 第 38 回日本免疫学会総会・学術集会, 2008.12.1-12.3, 京都.
- 55) 中浦美江, 荒牧俊幸, 川尻真也, 岩本直

樹、藤川敬太、中村英樹、井田弘明、川上 純、江口勝美. シェーグレン症候群に合併した組織球性壊死性リンパ節炎(菊池病)の1例. 第284回日本内科学会九州地方会, 2009.1.24, 福岡.

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

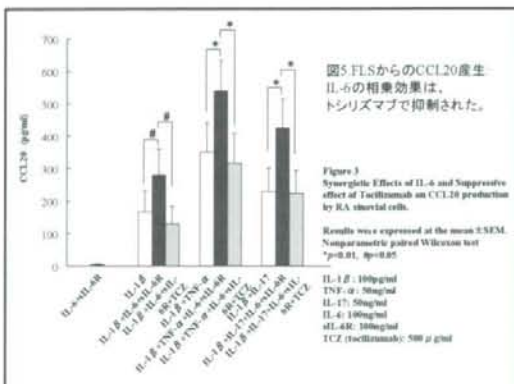
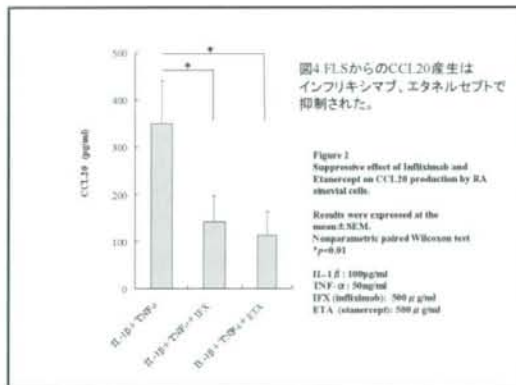
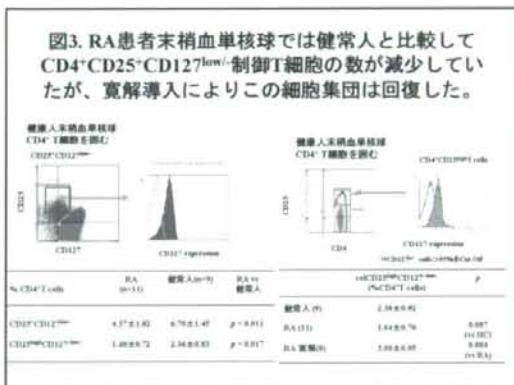
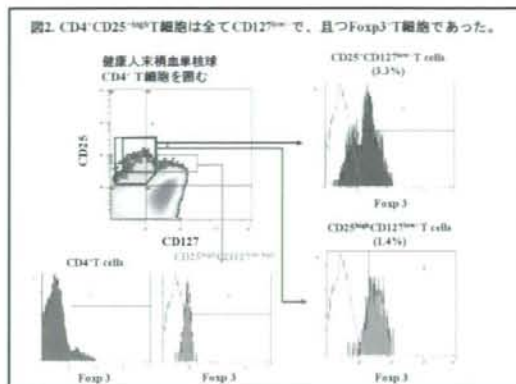


表1. 自己抗体陽性、かつ、MRI骨変化陽性 UA 17 症例 (I)

症例 (年齢・性)	MRI までの週	DMARD までの週	寛解 までの週	寛解 DAS28-ESR <2.6	MRI 骨変化	関節破壊 (年別)	DMARDs (月)
1 52歳 男	14週	14週(SASP)	有	達成(24ヶ月)	改善	残存 (40ヶ月)	有 43ヶ月
2 43歳 男	9週	9週(MTX)	無	達成(6ヶ月)	改善	残存 (12ヶ月)	無 13ヶ月
3 49歳 女	1.5週	2週(MTX)	有	達成(3ヶ月)	消失 (12ヶ月)	無	無 13ヶ月
4 31歳 女	4週	6週(MTX)	無	無	N.D.	無	無 12ヶ月 (中等度反応性)
5 55歳 女	34週	38週(MTX)	無	達成(1.5ヶ月)	残存 (6ヶ月)	無	無 8ヶ月
6 61歳 男	3週	3週(MTX)	有	達成(4ヶ月)	改善	残存 (6ヶ月)	無 8ヶ月
7 54歳 女	3週	4週(SASP)	有	無	残存 (中等度反応性)	無	無 8ヶ月 (6ヶ月)
8 73歳 男	6週	8週(MTX)	無	達成(2ヶ月)	改善	残存 (6ヶ月)	無 7ヶ月 (6ヶ月)

表2. 自己抗体陽性、かつ、MRI骨変化陽性 UA 17 症例 (II)

症例 (年齢・性)	MRI までの週	DMARDs までの週 薬剤	RAへの 進展	寛解 DAS28-ESR <2.6	MRI 骨変化	関節破壊 進展	DMARDs (導入) (月)
9 69歳女	5週	5週(MTX)	有	達成(3ヶ月)	改善残存 (6ヶ月)	無	7ヶ月
10 72歳男	10週	12週(MTX)	有	達成(3ヶ月)	改善残存 (6ヶ月)	無	7ヶ月
11 70歳女	36週	38週(MTX)	無	無(2.5ヶ月)	N.D.	無	2.5ヶ月
12 54歳女	8週	10週(MTX)	無	無(2.5ヶ月)	N.D.	無	2.5ヶ月
13 76歳女	27週	30週(MTX)	無	達成(2ヶ月)	N.D.	無	2.5ヶ月
14 60歳男	3.5週	4週(MTX)	無	無(2.5ヶ月)	N.D.	無	2.5ヶ月
15 51歳女	6週	8週(MTX)	無	無(2ヶ月)	N.D.	無	2ヶ月
16 72歳女	6週	8週(Tac)	無	無(2ヶ月)	N.D.	無	2ヶ月
17 59歳女	4週	6週(MTX)					0.5ヶ月

表3. 自己抗体陽性、かつ、MRI骨変化陽性UA
に対するDMARDs治療導入の臨床評価

DMARDs導入後、6ヶ月以上経過観察した10症例

- 1 臨床的寛解達成 (+) [10人中8人 (80%)]
- RAへ移行なし、関節破壊進行なし 3人
 - RAへ移行あり、関節破壊進行なし 4人
 - RAへ移行あり、関節破壊進行あり 1人
- 2 臨床的寛解達成 (-) [10人中2人 (20%)]
- RAへ移行なし 1人
 - RAへ移行あり 1人

2009年1月26日 現在

表4. NAGASAKI Early Arthritis Intervention Trial
(NAGASAKI-Early Trial)
平成20年12月：UMIN登録開始

適格基準	RAへの進展、かつ、関節破壊の進行、が強く予想されるUA
①	自己抗体 (抗CCP抗体あるいはリウマトイド因子)
②	MRI画像所見での骨変化 (骨髄浮腫あるいは骨侵食) 2項目とも陽性の診断未確定関節炎 (UA) 患者へ 抗リウマチ治療 (MTXあるいはSASP) 治療を行う
Outcome	
①	RAへの進展阻止 (ACR1987年改訂RA分類基準)
②	臨床的寛解導入 (DAS28-ESR < 2.6)
③	関節破壊進行阻止 (Δ modified Genant-Sharp score 0)
④	MRI骨変化の消失 (改善) \longrightarrow 抗リウマチ治療中止 真の寛解へ

制御性 T 細胞を用いた間接リウマチの治療・予防法に関する研究

研究分担者：坂口志文

京都大学再生医科学研究所生体機能調節学分野 教授

研究要旨

正常個体中には、CD4 陽性 T 細胞の約 10%を占める制御性 T 細胞が存在する。この T 細胞は CD25 分子および Foxp3 を恒常的に発現する。その異常は自己免疫疾患の原因となる。一方この制御性 T 細胞の機能の強化により、関節リウマチの治療、予防が可能と考える。本分担研究では、関節リウマチの動物モデルを用いて、制御性 T 細胞を用いた新規の関節リウマチの治療法を見出すことを目標とする。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) の発症予防・重症化抑制のための一つのアプローチとして、如何に自己抗原特異的エフェクター T 細胞の活性を抑制し、逆に制御性 T 細胞の機能を活性化するかが重要である。本分担研究では、RA 動物モデルを用いて、エフェクター T 細胞、制御性 T 細胞の操作による RA の治療・予防法の開発を目的とする。

B. 研究方法

当教室にて樹立した RA のモデルマウス (SKG マウス) は、通常の飼育環境下で、T 細胞依存的な自己免疫関節炎を自然発症する。このマウスを用いて、自己免疫性関節炎の発症のトリガーとなりうる環境因子を検索し、それらの環境因子が、エフェクターおよび制御性 T 細胞にどのような影響を与え、関節炎発症に至るかを解析する。

(倫理面への配慮)

動物実験は、当研究所のガイドラインに則り行った。

C. 研究結果

SKG マウスは、通常の飼育環境下で関

節炎を発症するが、微生物学的にクリーンな SPF 環境下では関節炎を発症しない。しかし、SPF 環境下でも、zymosan などの β glucan を SKG マウスに投与すると、効率よく関節炎を誘発できる。そこで、DC や macrophage における β glucan の主要なレセプターである dectin-1 をノックアウトした SKG マウスを作成し、SKG マウスの関節炎発症における dectin-1 の役割を解析した。その結果、① zymosan などの β glucan による DC の maturation (CD80/86 などの共刺激分子の発現亢進) には、dectin-1 依存的な経路と、dectin-1 非依存的な経路が存在する、② dectin-1 刺激により、Th-17 細胞分化を誘導する IL-6 や IL-23 の産生は強力に誘導されるが、Th-1 細胞分化を促進させる IL-12 の産生はほとんどみられないこと、が見出された。SKG マウスでは、関節炎発症以前から、末梢に Th-17 細胞が存在し、IL-6 や IL-17 を欠損する SKG マウスでは、関節炎発症が完全に抑制される。逆に、IFN- γ 欠損マウスでは、SPF 環境下でも関節炎を自然発症する。これらの結果から、 β glucan は、dectin-1 を介して、Th-17 細胞への分化を特異的に誘導し増殖させることで、効率よく自己免疫性関節炎を惹起することが見出された。