

診断未確定関節炎における予後推測：手関節 MRI の骨髄浮腫の意義

研究分担者：上谷雅孝

長崎大学大学院医歯薬学研究科展開医療科学講座
放射線診断治療学 教授

研究要旨

RA に進展する確率の高い UA 症例 (自己抗体および MRI 上の骨変化陽性例) に対して DMARDs による早期治療を行い, 予後推定および経過観察における MRI の有用性を検討した。X 線スコア進行例と非進行例の比較において, RAMRIS の総合スコアと骨髄浮腫スコアが初診時に高い関節, あるいは 6 ヶ月後にこれらのスコアの上昇がみられる関節は X 線スコアの進行が高率に認められた。逆に非進行例は 6 ヶ月後に骨髄浮腫スコアが低下していた。UA において, MRI 上の骨髄浮腫は X 線所見の進行予測因子であるだけでなく, 治療方針決定や効果判定にも有用であることが示唆された。

A. 研究目的

これまでの研究で, 診断未確定関節炎 (UA) における自己抗体 (抗 CCP 抗体または IgM-RF) および MRI 上の骨変化 (骨侵食または骨髄浮腫) は 1 年後の関節リウマチ (RA) 進展と相関し, 両者が陽性的場合, 1 年後 RA に 100% 進展すること, 手関節 MRI において骨髄浮腫のある UA 症例は高率に X 線スコアの進行が認められることを報告した。しかし, 骨髄浮腫の程度 (スコア) との関係, 治療効果における意義は検討されていない。

RA に進展する確率の高い UA 症例 (自己抗体および MRI 上の骨変化陽性例) に対して DMARDs による早期治療を行い, 予後推定および経過観察における MRI の有用性を検討した。

B. 研究方法

上記条件を満たす UA 症例 14 例 (女 11 例) を対象とした。年齢は 42-76 歳 (中央値 59 歳), DMARDs 導入および MRI 撮像までの罹病期間はいずれも 5-

50 週 (中央値 8 週) である。DMARDs は MTX10 例, SASP3 例, Tac 1 例。血液データと DAS の推移を 3 ヶ月毎, 両手の単純 X 線撮影および両手同時撮像の MRI を 6 ヶ月毎に評価した。経過観察の期間は 1 年までが 9 例, 9 ヶ月までが 3 例, 6 ヶ月までが 2 例である。X 線スコアは modified Sharp Genant score, MRI スコアは RAMRIS を採用し, いずれも両手のスコアを左右毎に算出した。

(倫理面への配慮)

対象者にはあらかじめ本研究の目的と MRI 検査の方法を十分に説明し, 同意を得た。

C. 研究結果

RA への進展が 3 ヶ月後に 8 例認められた。RA 進展例と非進展例における初診時データに有意差はなかった。治療開始時の DAS28ESR は中央値 4.61 (3.22-7.75) で, 6 ヶ月後, 9 ヶ月後はいずれの症例も減少を認めた (good

response 10 例, moderate response 4 例)。4 例に X 線スコアの進行がみられ (いずれも 6 ヶ月後から), 2 例は片手のみの進行であった。初診時の RAMRIS 中央値は 27 (5-116) で, 6 ヶ月後 (13 例) は 22 (7-73), 1 年後 (14 例) は 20.5 (6-97) と変化した。X 線スコアの進行が認められたものは 4 例で, これらは全て RA へ進展した。

X 線スコアの進行例と非進行例の比較では, 症例毎のデータ (表 1) にはいずれも有意差がなかったが, 関節毎 (表 2) では RAMRIS の総合スコアと骨髄浮腫スコアが進行例で有意に高かった ($p < 0.01$)。RAMRIS の総合スコア ≥ 11 をカットオフ値とすると, 進行予測の診断は sensitivity=100%, specificity=75% であった。また骨髄浮腫スコア ≥ 3 をカットオフ値とした場合は, sensitivity=83.3%, specificity=72.7% であった。初診時に骨髄浮腫スコアが低値でも, 6 ヶ月後に上昇するものは X 線スコアが進行していた。逆に非進行例は 6 ヶ月後に骨髄浮腫スコアが低下していた。

D. 考 察

UA における骨髄浮腫の程度は, X 線スコア進行の予測因子であることが確認された。症例毎の RAMRIS で有意差がでなかった理由は, 症例数が少ないこと, 左右の手関節で進行の異なる症例が半数含まれていたためと考えられた。症例を増やして検討が必要であるが, 現時点では両手の撮像が望ましいと考えられる。治療経過における骨髄浮腫の増加あるいは減少は X 線スコアの進行と相関があり, 治療効果判定あるいは治療ゴール設定に有用と考えられる。初診時の RAMRI 総合スコアまたは骨髄浮腫スコアの高い症例は DMARDs による治療だけでは不十分かもしれない。

E. 結 論

UA において, MRI 上の骨髄浮腫は X 線所見の進行予測因子であるだけでなく, 治療方針決定や効果判定にも有用であることが示唆された。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujikawa K, Kawakami A, Tamai M et al. High serum cartilage oligomeric matrix protein determines the subset of patients with early-stage rheumatoid arthritis with high serum C-reactive protein, matrix metalloproteinase-3, and MRI-proven bone erosion. *J Rheumatol* 36: 1126-1129, 2009.
- 2) Tamai M, Kawakami A, Uetani M et al. A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis using magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints and serologic autoantibodies. *Arthritis Rheum* 61: 772-778, 2009.
- 3) 上谷雅孝, 川上 純, 玉井慎美, 江口勝美. 【早期リウマチ】 早期関節リウマチの MRI 診断. *整形・災害外科* 52: 1169-1177, 2009.
- 4) 上谷雅孝. 目でみるシリーズ MRI による関節リウマチの評価. *Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology* 3: 120-125, 2009.

2. 学会発表

- 1) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, et al. Early Therapeutic Intervention Toward Patients in Undifferentiated Arthritis with MEI-Proven Bone Changes and Autoantibodies by Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs): Nagasaki Early Arthritis Intervention Trial, EULAR 2009, 2009.6-10-13,

- Copenhagen, Denmark.
- 2) Tamai M, Kawakami A, **Uetani M**, et al.
A Prediction Rule for Disease Outcome in Patients with Undifferentiated Arthritis Using MRI of Wrists and Finger Joints and Serologic Autoantibodies, EULAR 2009, 2009.6-10-13, Copenhagen, Denmark.
 - 3) Tamai M, Kawakami A, **Uetani M**, et al.
A Prediction Rule for Disease Outcome in Patients with Undifferentiated Arthritis by MRI of the Wrists and Finger Joints and Serologic Autoantibodies: Second Report Regarding to the Utility of Plain MRI. ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, 2009.10.16-21, Philadelphia, USA.
 - 4) 上谷雅孝. 教育講演 関節リウマチの MRI. 日本医学放射線学会学術集会, 2009.
 - 5) 玉井慎美, 川上 純, 上谷雅孝, 他. シンポジウム 画像診断 2 早期関節リウマチにおける非造影手関節 MRI の有用性の検討. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2009.4.23-26, 東京.
 - 6) 玉井慎美, 川上 純, 上谷雅孝, 他. 診断未確定関節炎の評価. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2009.4.23-26, 東京.

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 : 初診時データと X 線スコア進行との関連 (症例別 n=14)

| | 進行(n=4) | 非進行(n=10) | p |
|-------------|--------------------|--------------------|--------|
| ESR | 51.5 (2-36) | 36 (34-727) | 0.6354 |
| CRP | 1.04 (0.23-2.33) | 0.74 (0.04-2.69) | 0.7333 |
| RF | 170 (150-174) | 84.5 (9.4-611) | 0.3037 |
| anti-CCP Ab | 254.5 (1.3-1437.6) | 149.6 (38.7-446.8) | 0.6354 |
| MMP-3 | 133.0 (41-285.2) | 141.6 (74-177.6) | 0.7333 |
| RAMRIS | 42 (24-116) | 24.5 (5-68) | 0.0759 |
| synovitis | 15 (7-20) | 11.5 (4-19) | 0.3569 |
| bone edema | 24 (5-64) | 7.5 (0-31) | 0.0759 |
| erosion | 8.5 (1-32) | 1.5 (0-28) | 0.1178 |

表 2 : 初診時データと X 線スコア進行との関連 (関節別 n=28)

| | 進行(n=6) | 非進行(n=22) | p |
|------------|-------------|-------------|--------|
| RAMRIS | 42 (24-116) | 24.5 (5-68) | 0.0056 |
| synovitis | 9 (5-10) | 5 (0-11) | 0.0376 |
| bone edema | 23 (1-32) | 1 (0-29) | 0.0098 |
| erosion | 8 (0-16) | 0.5 (0-26) | 0.0348 |

関節リウマチの早期治療介入基準作成データベースに関する研究

研究分担者：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 H20 12 月に Nagasaki Early Arthritis Intervention Trial (Nagasaki-Early Trial) を UMIN に登録した。Nagasaki-Early Trial は RA への進展が強く予想される早期診断未確定関節炎 (UA) の治療介入研究である。プレトリアル 15 症例と最近の抗リウマチ治療のエビデンスから問題点が明らかとなった。それらをまとめると 1. UA のみでは対象症例が少ない 2. 自己抗体陽性症例では EULAR 2009 の推奨治療はメトトレキサートで治療導入であり、ACR 2009 RA 新診断基準を満たす場合もメトトレキサートが推奨治療である 3. 合成抗リウマチ薬に不応の場合のプロトコールが複雑 4. プレトリアル 15 症例の導入治療薬選択は主治医判断であるが 12 症例はメトトレキサートである 5. プレトリアル 15 症例で合成抗リウマチ薬の 6 M 継続治療で DAS28-ESR moderate disease activity 以上の 3 症例には TNF 阻害剤が導入され良好な治療反応性が得られていることが挙げられた。以上を踏まえ、今回は 1. 対象を UA と発症 6 M 以内の早期 RA に拡大する 2. 導入合成抗リウマチ薬はメトトレキサートに一本化する 3. メトトレキサートで moderate disease activity 以上の場合はインフリキシマブを併用する 4. インフリキシマブとメトトレキサートの中止基準を単純化する ことを骨子に、Nagasaki-Early Trial のプロトコールを改訂した。

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。

私たちは RA 進展リスクが高い UA の抽出基準と Nagasaki score を提唱した。Nagasaki score (Nagasaki score-II) を治療導入基準とする早期関節炎治療介入試験を H20 年 12 月に Nagasaki Early Arthritis Intervention Trial (Nagasaki-Early Trial) として UMIN に登録した。プレトリアル 15 症例と最近の抗リウマチ治療のエビデンスから問題点が明らかとなり、今回は Nagasaki-Early Trial のプロトコール

を改訂した。

B. 研究方法

1. プレトリアルの 15 症例の経過を解析した。
2. 最近の国際学会が提唱する診療ガイドラインを参考にした。
3. 1.と 2.を基に Nagasaki-Early Trial を改訂した。

(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

H20 12 月に登録したプロトコールとその

問題点

図1と図2にH20 12月にUMINに登録したフォームを示す。図3には合成抗リウマチ薬が奏功しない場合の流れ図を示す。当初はメトトレキサート (MTX) とサラゾスルファピリジン (SASP) の動的割り付けとした (図1、図3)。図4にEULAR 2009で発表されたRA診療ガイドラインを示すが、予後不良と想定される場合はMTX(+生物学的製剤)が推奨されている。予後不良因子には抗CCP抗体とRFは含まれている。MRI骨髄浮腫陽性早期関節炎症例ではX線骨侵食は進展しやすく、MRI骨髄浮腫も予後不良因子と考えられる。Nagasaki-Early Trialの導入基準は自己抗体と手指関節MRI骨髄浮腫がともに陽性であり、これらにSASPを導入する点が問題となった。プレトリアル15症例の短期成績を図5に示すが12症例はMTXが選択されていた。全般的には良好な治療反応性が得られたが、合成抗リウマチ薬6M継続ではlow disease activityが達成できない3症例にはTNF阻害剤が併用され良好な併用効果を認めた (図6)。トシリズマブ投与症例はなかった。

プロトコルの改訂

上記の問題点とプレトリアル短期成績、およびUAのみでは導入症例に限られることより、H21年度はプロトコルを改訂した。大きな改訂点は、

1. 対象をUAと発症6M以内の早期RAに拡大した。
2. 導入合成抗リウマチ薬をMTXに一本化した。
3. MTX継続3MでDAS28-ESR moderate disease activity 以上の場合はインフリキシマブ (IFX) 併用とした。3 mg/kgで開始し、moderate disease activity 以上の場合はIFXを増量した。
4. IFXの減量および中止、MTX中止基準を規定した。改訂プロトコルはUMINに登録した (図7)。

D. 考 察

Nagasaki-Early Trialのプロトコルを改訂しUMINに登録した。今回はMTX one armの治療介入プロトコルである。すなわちNagasaki-Early Trialは、高感度画像および自己抗体で規定される予後不良因子陽性の早期関節炎に対する、積極的治療ストラテジーの提唱となる。

E. 結 論

MRI画像を含む客観的な治療導入、治療強化、治療減弱、治療中止の基準を設けた早期関節炎治療介入研究はNagasaki-Early Trialが世界初と思われる。期待される成果を図8に示した。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Aramaki T, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Kawashiri S, Tamai M, Arima K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Nakashima M, Mizokami A, Furuyma M, Matsuoka N, Ueki Y, Ida H, Origuchi T, **Aoyagi K**, Eguchi K. Prediction of DAS28-CRP remission in patients with rheumatoid arthritis treated with tacrolimus at 6 months by baseline variables. **Mod Rheumatol**, in press.
- 2) Iwamoto N, Kawakami A, Fujikawa K, Aramaki T, Kawashiri SY, Tamai M, Arima K, Ichinose K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Nakashima M, Mizokami A, Goto A, Fukuda T, Matsuoka N, Ueki Y, Tsukada T, Migita K, Shoumura F, Kawabe Y, Shibatomi K, Mine M, Ida H, Origuchi T, **Aoyagi K**, Eguchi K. Prediction of DAS28-ESR remission at 6 months by baseline variables in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept in

- Japanese population. **Mod Rheumatol** 19 (5): 488-492, 2009.
- 3) Ichinose S, Nakamura M, Maeda M, Ikeda R, Wada M, Nakazato M, Ohba Y, Takamura N, Maeda T, **Aoyagi K**, Nakashima K. A validated HPLC-fluorescence method with a semi-micro column for routine determination of homocysteine, cysteine and cysteamine, and the relation between the thiol derivatives in normal human plasma. **Biomed Chromatogr** 23 (9): 935-939, 2009.
 - 4) Date Y, Abe Y, **Aoyagi K**, Ye Z, Takamura N, Tomita M, Osaki M, Honda S. Depressive symptoms in chinese factory workers in Nagasaki, Japan. **Ind Health** 47 (4): 376-382, 2009.
 - 5) Sakai A, Toba N, Takeda M, Suzuki M, Abe Y, **Aoyagi K**, Nakamura T. Association of unipedal standing time and bone mineral density in community-dwelling Japanese women. **Osteoporosis International** 20: 731-736, 2009.
 - 6) Nishiguchi M, Takamura N, Kono M, **Aoyagi K**. Estimation of Blood Loss in Total Knee Arthroplasty with and without Tourniquet. **Acta Med Nagasaki** 53: 105-109, 2009.
 - 7) 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 patients with early-stage rheumatoid arthritis with high serum C-reactive protein, matrix metalloproteinase-3, and MRI-proven bone erosion. **J Rheumatol** 36: 1126-1129, 2009.
 - 8) 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 Rheum** 61 (6): 772-778, 2009.
2. 学会発表
- 1) Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Arima K, Fujikawa K, Iwamoto N, Kawashiri S, Kita J, Okada A, Koga T, Aramaki T, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, **Aoyagi K**, Eguchi K. A Prediction Rule for Disease Outcome in Patients with Undifferentiated Arthritis by MRI of the Wrists and Finger Joints and Serologic Autoantibodies: Second Report Regarding to the Utility of Plain MRI. ACR/ARHP Scientific Meeting, 2009.10.16-21, Philadelphia.
 - 2) 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, 有馬和彦, 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. 関節リウマチを早期に予測するには? 第53回 日本リウマチ学会総会・学術集会, 2009.4.23-26, 東京.
 - 3) 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, 有馬和彦, 山崎聡士, 上谷雅孝, 青柳 潔, 江口勝美. MRI 骨変化と自己抗体が陽性の UA に対する DMARDs 治療の評価. 第53回 日本リウマチ学会総会・学術集会, 2009.4.23-26, 東京.

- 4) 玉井慎美, 川上 純, 上谷雅孝, 有馬和彦, 岩本直樹, 藤川敬太, 山崎聡士, 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, 青柳 潔, 江口勝美. 診断未確定関節炎(UA)における非造影手関節MRI の有用性の検討. 第 53 回 日本リウマチ学会総会・学術集会, 2009.4.23-26, 東京.
- 5) 玉井慎美, 川上 純, 上谷雅孝, 有馬和彦, 岩本直樹, 藤川敬太, 川尻真也, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 山崎聡士, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 青柳 潔, 江口勝美. 診断未確定関節炎の評価. 第 53 回 日本リウマチ学会総会・学術集会, 2009.4.23-26, 東京.
- 6) 玉井慎美, 川上 純, 上谷雅孝, 岩本直樹, 藤川敬太, 有馬和彦, 高尾正一郎, 折口智樹, 青柳 潔, 江口勝美. Leiden score と Nagasaki score を用いた診断未確定関節炎の評価. 第 106 回 日本内科学会講演会, 2009.4.10-12, 東京.
- 7) 玉井慎美, 川上 純, 上谷雅孝, 有馬和彦, 喜多潤子, 岡田覚丈, 川尻真也, 古賀智裕, 岩本直樹, 山崎聡士, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 青柳 潔, 江口勝美. 早期関節リウマチにおける抗 CCP 抗体価と骨破壊予測. 第 24 回 日本臨床リウマチ学会, 2009.11.20-21, 岩手.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

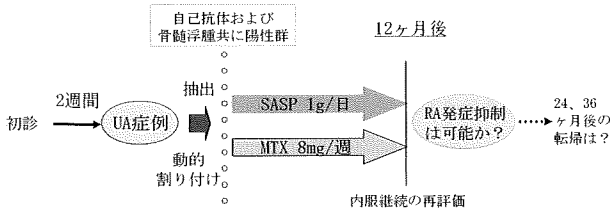
特になし

3. その他

特になし

図1 治療計画-1 H20にUMINIに登録したプロトコル

1. 当大学および関連施設において、ステロイドや抗リウマチ治療歴がないUA症例に対し、血清マーカー（抗CCP抗体、IgM-RF、CRP、MMP-3など）、両手単純MRI検査（他部位でも可）、両手・両足単純レントゲン検査を施行、DAS28、HAQを評価。自己抗体および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、ステロイドと他の抗リウマチ薬の併用は不可。次ページに診察および検査項目を記す。

図2 治療計画-2 H20にUMINIに登録したプロトコル

1. 当大学および関連施設において、ステロイドや抗リウマチ治療歴がないUA症例に対し、血清マーカー（抗CCP抗体、IgM-RF、CRP、MMP-3など）、両手単純MRI検査（他部位でも可）、両手・両足単純レントゲン検査を施行、DAS28、HAQを評価。自己抗体およびMRIでの骨髄浮腫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、ステロイドと他の抗リウマチ薬の併用は不可。下記に診察項目および検査項目を記す。

| | 初診時 | 3ヶ月 | 6ヶ月 | 9ヶ月 | 12ヶ月 | 6ヶ月毎 → 24, 36ヶ月後 |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|------|---------------------|
| 自己抗体 | ○ | | ○ | | ○ | ○ |
| CRP, MMP-3, ESRなど | ○ | ○ | | ○ | ○ | ○ |
| 手MRI検査 | ○ | | ○ | | ○ | ○ |
| 単純骨レントゲン | ○ | | ○ | | ○ | ○ |
| DAS28-ESR/CRP | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| HAQ | ○ | | ○ | | ○ | ○ |
| 寛解達成 診断 | | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |

図3 H20にUMINIに登録したプロトコル

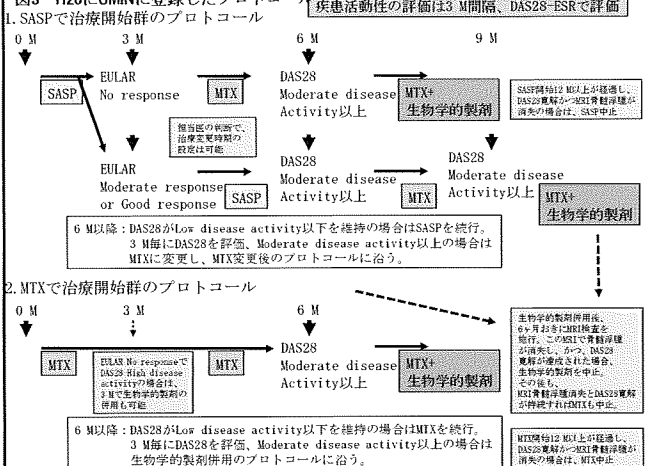
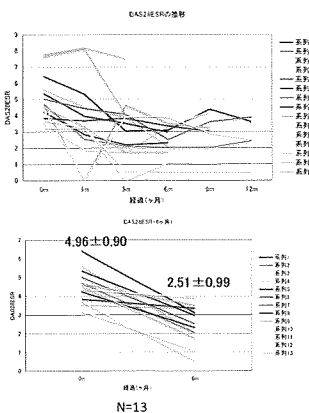


図4 治療に関する推奨・最近の傾向 (EULAR2009)

- 治療開始基準**
RAと診断されたら直ちに抗リウマチ薬を投与すべきである。
- 治療目標**
早期に寛解や低活動性に導入すべきである。導入達成できなければ、頻回(1~3ヶ月)、かつ、厳格に管理して、治療法を替える。
- 治療戦略**
積極的治療戦略を考えるべきである。
- 予後不良の患者**
予後不良因子保有*の抗リウマチ薬未使用の患者はメトトレキサートと生物学的製剤の併用療法を考えるべきである。
*RF/抗CCP抗体、早期骨侵食型、急速進行型、高疾患活動性
- その他因子**
薬剤を選択する時、疾患活動性とは別に、関節破壊の進行、合併症、安全性などについて考慮すべきである。

図5 プレトライアル 15症例のDAS28-ESR

DAS28-ESR



| 時間(ヶ月) | 平均値 (標準偏差) | High | Moderate | Low | Remission | No |
|-----------|-------------|------|----------|-----|-----------|----|
| 0m (N=15) | 4.98 ± 1.38 | 5 | 10 | 0 | 0 | 0 |
| 1m (N=13) | 4.26 ± 1.95 | 3 | 7 | 3 | 3 | 0 |
| 3m (N=14) | 3.35 ± 1.67 | 1 | 6 | 6 | 5 | 0 |
| 6m (N=13) | 2.51 ± 0.99 | 0 | 4 | 9 | 7 | 0 |
| 9m (N=9) | 2.77 ± 1.33 | 0 | 4 | 5 | 3 | 0 |
| 12m (N=6) | 2.37 ± 1.31 | 0 | 2 | 4 | 3 | 0 |

自己抗体とMRI骨髄浮腫が陽性UAで、synthetic DMARDs治療介入(15症例)

MTX治療6ヶ月でDAS28-ESR 中等度疾患活動性以上の2症例にInfliximabを導入

| | | | | |
|--------|---------------------|--------------|----------------------|----------------|
| Case 1 | DAS28-ESR: Moderate | IFXを5回投与(6M) | DAS28-ESR: Remission | MRI骨髄浮腫は消失(6M) |
| Case 2 | DAS28-ESR: High | IFXを2回投与(1M) | DAS28-ESR: Moderate | |

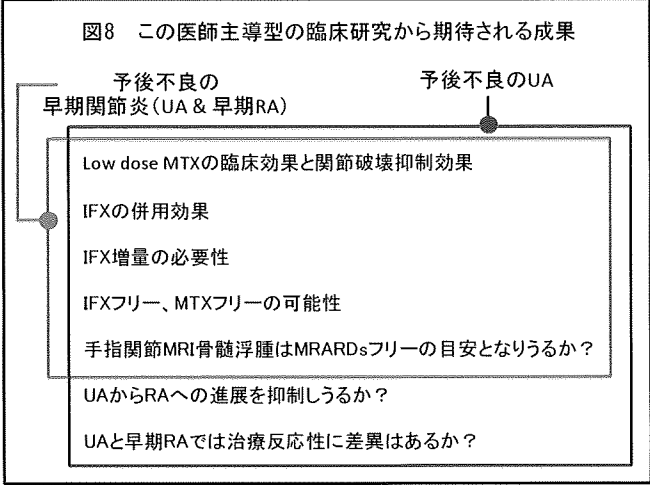
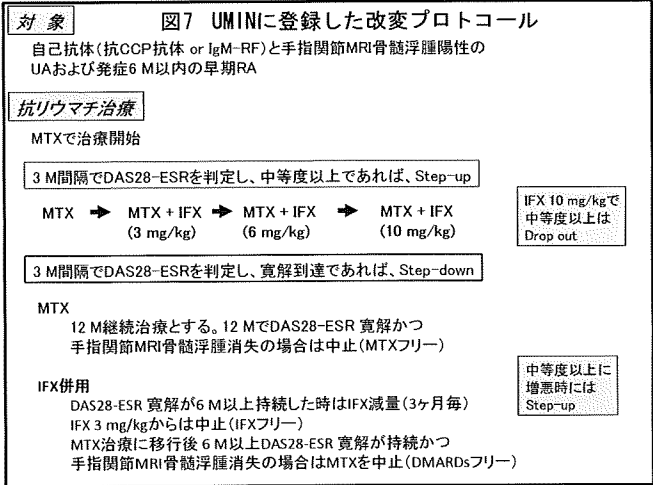
SASP治療6ヶ月でDAS28-ESR 中等度疾患活動性以上の1症例にEtanerceptを導入

| | | | | |
|--------|---------------------|------------|----------------------|----------------|
| Case 3 | DAS28-ESR: Moderate | ETAを2週(9M) | DAS28-ESR: Remission | MRI骨髄浮腫は残存(6M) |
|--------|---------------------|------------|----------------------|----------------|

自己抗体とMRI骨髄浮腫が陽性早期RAで、synthetic DMARDs治療介入(1症例)

MTX治療3ヶ月でDAS28-ESR 高疾患活動性の1症例にInfliximabを導入

| | | | | |
|--------|-----------------|--------------|---------------------|---------------------------|
| Case 4 | DAS28-ESR: High | IFXを3回投与(2M) | DAS28-ESR: Moderate | 図6 プレトライアルでのTNF阻害剤併用症例 |
|--------|-----------------|--------------|---------------------|---------------------------|



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

研究代表者：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

私たちは手指関節 MRI と血清マーカーを用いた診断未確定関節炎 (UA) から関節リウマチ (RA) への進展予測を Nagasaki score として報告した。2009 年度の米国リウマチ学会 (ACR 2009) ではメトトレキサート治療導入を前提とする新たな RA 診断基準案が提唱された (ACR/EULAR 新診断基準 2009 年)。今回は Nagasaki score と ACR/EULAR 新診断基準 2009 年の比較検証を試みた。対象は Arthritis Rheum 2009: 61; 752-8 に報告した UA 129 症例とした (Tamai M, et al. Arthritis Rheum 2009: 61; 752-8. 長崎大学コホート)。この 129 症例を ACR/EULAR 新診断基準 2009 年第一ステップに則ると 44 症例はエントリー期間に関節腫脹が明らかではなく非 RA と分類されたが、この中から 14 症例は 1 年後には ACR 1987 年改訂分類基準を満たす RA に進展した。第二ステップには 85 症例が入り全症例で X 線では明確な骨侵食は認めず、スコアリングを用いる第三ステップでの評価となった。第三ステップでは 6 点以上は RA と診断とされるが 61 症例が 1 年後は ACR 1987 年改訂分類基準を満たす RA に進展し、これをアウトカムとした場合は感度 67%、特異度 54%、陽性予測値 (PPV) 79%、陰性予測値 40%と算出された。第三ステップに入った 85 症例を Nagasaki score で評価すると感度 66%、特異度 63%、陽性予測値 (PPV) 82%、陰性予測値 42%と算出され遜色はなかった。抗 CCP 抗体もしくは RF が陽性の seropositive UA (65 症例) と比較してこれら抗体が陰性の seronegative UA (64 症例) の ACR/EULAR 新診断基準 2009 年を用いる診断は困難であった。以上より UA から RA の抽出に関しては Nagasaki score は ACR/EULAR 新診断基準 2009 年と遜色はないことが明らかとなった。今後は Leiden prediction rule との比較、骨侵食性関節炎の抽出に関しての Nagasaki score、ACR/EULAR 新診断基準 2009 年、Leiden Prediction Rule の比較、Seronegative RA の診断、ACR/EULAR 新診断基準 2009 年の第一ステップで非 RA と診断された症例の経過などの検証が必要と考えられる。

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。

世界的にも RA 進展リスクが高い UA の抽出基準 - RA の早期診断基準 - の作成は注目度が高い研究テーマであり、欧州から発表された Leiden prediction rule や私たちが報告した Nagasaki score などがある。それに加えて 2009 年度の米国リウマチ学会 (ACR 2009) ではメトトレキサート治療導入を前提とす

る新たな RA 診断基準案が提唱された (ACR/EULAR 新診断基準 2009 年)。Nagasaki score は高感度画像の手指関節 MRI が診断項目にあるが ACR/EULAR 新診断基準 2009 年には画像項目が含まれない特徴がある。今回は Nagasaki score と ACR/EULAR 新診断基準 2009 年の比較検証を試みた。

B. 研究方法

1. 長崎大学早期関節炎コホートに登録された UA 129 症例を解析した。これら症例の詳細は Tamai M, et al. Arthritis Rheum 2009; 61; 752-8 に記載されているがエントリー時は ACR 1987 年改訂分類基準を満たさないも関節症状を呈する UA である。1 年間のフォローアップで 75 症例は ACR 1987 年改訂分類基準を満たす RA に、54 症例は非 RA と分類された症例群である。
2. これら 129 症例を ACR/EULAR 新診断基準 2009 年のフローチャート (第一ステップ: 腫脹関節、第二ステップ: X 線骨侵食、第三ステップ: スコアリング) に則り診断し、その診断確率を評価した。

(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. UA 129 症例の呈示

図 1 に ACR 1987 年改訂分類基準に基づく 129 症例の分布を示す。1 年後には 75 症例が RA、54 症例は非 RA に分類された。表 1 に Nagasaki score-I、表 2 に Nagasaki score-II を示す。表 1 の Nagasaki score-I は ACR 1987 年改訂分類基準を満たす RA に進展する UA を大

きく捉える基準である。表 2 の Nagasaki score-II は進展予測の陽性予測値 (PPV) が 100%の基準である。

2. ACR 2009 RA 新基準の評価

図 2 に ACR/EULAR 新診断基準 2009 年のフローチャートと 129 症例の分布を示す。第一ステップは腫脹関節の有無で 44 症例はエントリー期間に明らかな関節腫脹を認めず非 RA と分類された。しかしながらこれら症例には圧痛関節や朝のこわばりなどを認め 14 症例は 1 年の経過で ACR 1987 年改訂分類基準を満たす RA に進展した。第二ステップでは全症例に明らかな骨侵食はなく、残りの 85 症例は第三ステップのスコアリングでの評価に移行した。このスコアリングは関節炎の分布 (5 点)、自己抗体 (3 点)、関節症状持続期間 (1 点)、炎症反応 (1 点) から構成される 10 点満点のスコアリングで、6 点以上は RA と診断しメトトレキサート (MTX) の導入を推奨する基準である。これに基づくスコアの分布と診断能を図 3 に示した。

この ACR/EULAR 新診断基準 2009 年では seronegative 症例の抽出は難しいと思われる。図 4 に seropositive (抗 CCP 抗体もしくは IgM-RF が陽性) 65 症例、図 5 に seronegative 64 症例の分布を示すが、seronegative RA の診断は seropositive RA と比較して診断能が低かった。表 5 に Nagasaki score と ACR/EULAR 新診断基準 2009 年の比較を示す。表中の Leiden score は Leiden prediction rule に基づく 8 点と 6 点の評価基準で参考として表中に記載した。

D. 考 察

1. 長崎大学コホート症例を用いて ACR/EULAR 新診断基準 2009 年を評価した。問題点もしくは課題としては 1. 腫脹関節が明らかではない症例からも

ACR 1987 年改訂分類基準を満たす RA 進展を認める

2. Seronegative RA の診断能が低い点が挙げられた。Seronegative RA の診断能が低い点は Nagasaki score でも同様である。今回の ACR/EULAR 新診断基準 2009 年は MTX 治療導入が必要な早期症例を抽出するための基準であることを考慮すると、Nagasaki score と ACR/EULAR 新診断基準 2009 年を用いる前向き研究で、腫脹関節が明らかではないが RA に進展した症例や seronegative 症例の骨侵食進展を精査する必要があると考えられる。

E. 結 論

UA コホートを用いて ACR/EULAR 新診断基準 2009 年を Nagasaki score と比較対照する形式で評価した。

ACR/EULAR 新診断基準 2009 年のスコアリングを必要とする 85 症例では Nagasaki score と ACR/EULAR 新診断基準 2009 年の診断能は同等と考えられた。Nagasaki score は MRI 高感度画像所見が診断項目にあるも ACR/EULAR 新診断基準 2009 年スコアリングには画像所見は含まれない。今後は骨侵食進展予測を中心に多施設での評価と検証が必要と思われる。

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) Nakamura H, Okada A, Kawakami A, Yamasaki S, Ida H, Masuda T, Fukuda T, Satoh K, Yoshimura T, Nakashima M, Hayashi T, **Eguchi K**. Rheumatoid vasculitis of crural muscles confirmed by muscle biopsy in the absence of

inflammatory myopathy: histologic and MRI study. **Rheumatol Int**, 2009.

- 2) Kawashiri S, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, Ichinose K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, **Eguchi K**. Switching to the anti-interleukin-6 receptor antibody tocilizumab in rheumatoid arthritis patients refractory to antitumor necrosis factor biologics. **Mod Rheumatol**, 2009. Accept.
- 3) Aramaki T, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Kawashiri S, Tamai M, Arima K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Nakashima M, Mizokami A, Furuyama M, Matsuoka N, Ueki Y, Ida H, Origuchi T, Aoyagi K, **Eguchi K**. Prediction of DAS28-CRP remission in patients with rheumatoid arthritis treated with tacrolimus at 6 months by baseline variables. **Mod Rheumatol**, 2009. Accept.
- 4) Ida H, Aramaki T, Nakamura H, Fujikawa K, Arima K, Tamai M, Kamachi M, Satoh K, Origuchi T, Kawakami A, Furuichi I, Kawabe Y, **Eguchi K**. Different expression levels of TNF receptors on the rheumatoid synovial macrophages derived from surgery and a synovectomy as detected by a new flow cytometric analysis. **Cytotechnology**, 2009. Accept.
- 5) 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 Rheum** 61 (6): 772-778, 2009.

- 6) 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.
- 7) 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** 36 (1): 113-115, 2009.
- 8) 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* 29 (5): 702-707, 2009.
- 9) 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** 94 (3): 947-952, 2009.
- 10) 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** 36 (1): 113-115, 2009.
- 11) 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 patients with early-stage rheumatoid arthritis with high serum C-reactive protein, matrix metalloproteinase-3, and MRI-proven bone erosion. **J Rheumatol** 36 (6): 1126-1129, 2009.
- 12) Iwamoto N, Kawakami A, Fujikawa K, Aramaki T, Kawashiri SY, Tamai M, Arima K, Ichinose K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Nakashima M, Mizokami A, Goto A, Fukuda T, Matsuoka N, Ueki Y, Tsukada T, Migita K, Shoumura F, Kawabe Y, Shibatomi K, Mine M, Ida H, Origuchi T, Aoyagi K, **Eguchi K**. Prediction of DAS28-ESR remission at 6 months by baseline variables in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept in Japanese population. **Mod Rheumatol** 19 (5): 488-492, 2009.
- 13) Kawashiri S, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Tsurumoto T, Kono M, Shindo H, Ida H, Origuchi T, **Eguchi K**. Proinflammatory cytokines synergistically enhance the production of chemokine ligand 20 (CCL20) from rheumatoid fibroblast-like synovial cells in vitro and serum CCL20 is reduced in vivo by biologic disease-modifying antirheumatic drugs. **J Rheumatol** 36 (11): 2397-2402, 2009.
- 1) Akiyama M, Miyaaki H, Miura 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.

- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Kusumoto K, Yatsuhashi 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Fujikawa K, Kawakami A, **Eguchi K**. Recovery from multiple cranial nerve palsy of Wegener granuloma with infliximab. **J Rheumatol** 35(7): 1471, 2008.
- 10) 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.
- 11) 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.
- 12) 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.

- 13) 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.
- 14) 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 Bioph Res Com** 367 (4): 719-724, 2008.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) Miyaaki H, Ichikawa T, Nakao K, Yatsuhashi 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.
- 22) 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.
- 14) Migita K, Abiru S, Tanaka M, Ito M, Miyashita T, Maeda Y, Koga T, Nakamura M, Komori A, Yatsuhashi 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.
- 15) 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): 372-381, 2007.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) Migita K, Maeda Y, Abiru S, Nakamura M, Komori A, Miyazoe S, Nakao K, Yatsushashi H, **Eguchi K,** Ishibashi H. Polymorphisms of interleukin-1beta in Japanese patients with hepatitis B virus infection. **J Hepatol** 46 (3): 381-386, 2007.
- 19) 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.
- 20) 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.** Membraneous glomerulonephritis and non-Hodgkin's lymphoma in a patient with primary Sjögren's syndrome. **Intern Med** 46 (4): 191-194, 2007.
- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 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.
- 27) 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.
- 28) 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.
- 29) 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.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) **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.
- 33) 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.
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) 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.
- 37) 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.
- 38) 江口勝美, 玉井慎美, 川上 純, 藤川敬太, 有馬和彦, 山崎聡士, 荒牧俊幸, 折口智樹, 宇佐俊郎. リウマチ(膠原病)・アレルギー学. **日本医事新報** 4425: 63-73, 2009.
- 39) 江口勝美. 関節リウマチの早期診断. **カレントセラピー** 27 (6): 485-490, 2009.
- 40) 江口勝美, 宇佐俊郎, 上谷雅孝. 非造影 1.5T MRI 画像により関節リウマチ発症を早期に予測できるのか? **分子リウマチ治療** 2 (1): 27-33, 2009.
- 41) 江口勝美. リウマチ発症を早期に予測する手段とは? **Mebio** 26 (7): 71-85, 2009.
- 42) 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. **平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 研究報告書** : 1-28, 2009.
- 43) 江口勝美. 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. **平成 20 年度 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 研究報告書** : 52-65, 2009.
- 44) 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 20 年度 総括・分担研究報告書** : 3-38, 2009.
- 45) 江口勝美. 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. **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** : 65-78, 2009.
- 46) 江口勝美. 5. 早期診断予測と早期治療. **医薬ジャーナル** 45 (10): 105-113, 2009.
- 47) 川上 純, 玉井慎美, 川尻真也, 岩本直樹, 江口勝美. 【内科医が診る関節リウマチ State of Art】診断に必要な知識とは? 内科医が知っておくべきポイント 早期診断に必要な検査とは? **内科** 103 (4): 641-644, 2009.
- 48) 川上 純, 川尻真也, 玉井慎美, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 江口勝美. 関節リウマチの寛解導入に関するマーカーの抽出に関する研究. **平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業)研究分担報告書** : 50-57, 2009.
- 49) 川上 純, 玉井慎美, 中島宗敏, 安部恵代, 青柳 潔, 江口勝美. ELISA 法による抗 CCP 抗体測定キット(コスミック社)の臨床的評価. **医学と薬学** 61(4): 647-650, 2009.
- 50) 川上 純, 玉井慎美, 岩本直樹, 川尻真也, 藤川敬太, 江口勝美. 【関節リウマチ 治癒を目指す治療の新時代へ】治療に直結する病因・病態研究最前線 治療反応性と関連する予後因子. **最新医学** 64 (5): 974-980, 2009.
- 51) 川上 純, 江口勝美. 【新たな生物学的製剤によるリウマチ性疾患の治療】 Abatacept による RA の治療. **リウマチ科** 41 (3): 246-251, 2009.
- 52) 玉井慎美, 川上 純, 藤川敬太, 有馬和彦, 山崎聡士, 荒牧俊幸, 折口智樹, 宇佐俊郎, 江口勝美. 【臨床医学の展望

- 2009 診断および治療上の進歩】リウマチ(膠原病)・アレルギー学 1. RA (2) RA における画像診断. 日本医事新報 4425: 65-66, 2009.
- 53) 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, 有馬和彦, 中村英樹, 喜多雅子, 井田弘明, 折口智樹, 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. 日本臨床免疫学会誌 32 (3): 189-194, 2009.
- 54) 川上 純, 川尻真也, 玉井慎美, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 江口勝美. 関節リウマチの寛解導入に関するマーカーの抽出に関する研究. 免疫アレルギー医療分野, 平成 20 年度厚生労働科学研究費補助金(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)研究分担報告書第 2 分冊 : 119-126, 2009.
- 55) 川上 純, 玉井慎美, 喜多潤子, 川尻真也, 岩本直樹, 江口勝美. Undifferentiated arthritis におけるアウトカム予測と治療法の決定. リウマチ科 42 (1): 60-64, 2009.
- 56) 川上 純, 玉井慎美, 喜多潤子, 川尻真也, 岩本直樹, 江口勝美. 特集 膠原病・リウマチ性疾患診察のより深い理解を目指して トピックス I. 診断を的確に下すために 1. 診断不明の関節炎を如何に診断するか. 日本内科学会雑誌 98 (10): 2414-2420, 2009.
- 57) 江口勝美. 特集 関節リウマチの治療目標～寛解と QOL の向上を目指して～ 5. 早期診断予測と早期治療. 医薬ジャーナル 45 (10): 105-113, 2009.
- 58) 川上 純, 玉井慎美, 江口勝美, 青柳 潔, 上谷雅孝. 関節リウマチに進展する診断未確定関節炎の特徴. 九州リウマチ 29 (2): 69-73, 2009.
- 59) 上谷雅孝, 川上 純, 玉井慎美, 江口勝美. 【早期リウマチ】 早期関節リウマチの MRI 診断. 整形・災害外科 52 (10): 1169-1177, 2009.
- 60) 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.
- 61) 江口勝美. TNF 阻害薬と結核症 呼吸器 13 (1): 84-91, 2008.
- 62) 江口勝美. 関節リウマチの早期診断・治療—その重要性と実際— Medical Practice 25 (8): 1341-1347, 2008.
- 63) 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.
- 64) 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.
- 65) 江口勝美. 関節リウマチの早期診断予測と適切な治療. 日本臨床内科医会会誌 23 (4): 389-397, 2008.
- 66) 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.
- 67) 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.
- 68) 井田弘明, 江口勝美. TRAPS の分子病態. 炎症と免疫 16(2): 139-148, 2008.
- 69) 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.
- 70) 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.
- 71) 川上 純, 玉井慎美, 岩本直樹, 江