

表 1

患者背景

	B群 (n = 646)	C群 (n = 498)	P値
年齢	58.3±13.2	61.4±12.8	< 0.001
女性, %	82.0%	83.3%	0.588
罹病期間, 年	9.5±8.6	9.2±9.2	0.654
DAS28(3/CRP)	3.9±1.0	2.8±1.0	< 0.001
DAS28(3/ESR)	5.2±1.1	4.0±1.3	< 0.001
MTX使用, %	69.0%	60.2%	0.002
平均投与量 (mg/週)	7.6±2.2 (n=446)	6.4±2.0 (n=300)	< 0.001
MTX以外の免疫抑制薬使用, %	3.7%	20.5%	< 0.001
ステロイド使用, %	71.4%	62.2%	0.001
平均投与量 (mg/日)	5.7±3.0 (n=481)	4.6±2.1 (n=310)	< 0.001
10mg/日以上, %	9.4%	2.2%	< 0.001
合併症, %			
慢性呼吸器疾患	21.4%	16.7%	0.046
糖尿病	10.7%	6.8%	0.024

表 2

生物学的製剤が重篤な感染症の発現に及ぼす影響

Cox比例ハザードモデル

		Hazard 比 (95% CI)
生物学的製剤使用 (有り)		2.39 (1.21-4.72)
調整因子	age, sex	2.92 (1.47-5.82)
	age, sex, PSL, MTX	2.59 (1.29-5.20)
	age, sex, PSL, MTX, DM	2.72 (1.25-5.89)
	DAS28(CRP)	

表 3

	B群 (n=73)	C群 (n=53)	P値
年齢(歳)	58.9±13.3	62.0±13.0	<0.001
女性, %	82.2	83.4	0.585
罹病期間(年)	9.5±8.6	9.3±9.4	0.082
DAS28(3/CRP)	3.9±1.2 (n=669)	2.9±1.1(n=531)	<0.001
DAS28(3/ESR)	5.2±1.2(n=491)	4.1±1.3(n=508)	<0.001
MTX使用率, %	68.2	62.2	0.030
MTX投与量, mg/週	7.6±2.3	6.4±2.0	<0.001
MTX以外の免疫抑制薬使用率, %	4.2	19.8	<0.001
副腎皮質ホルモン使用率, %	72.5	60.9	<0.001
PSL換算投与量 (mg/日)	5.7±3.0	4.6±2.1	<0.001
PSL換算投与量 10mg/日以上, %	9.2	2.2	<0.001
慢性肺疾患合併率, %	26.6	23.9	0.289
糖尿病合併率, %	11.7	5.8	<0.001

表 4

因子	感染症 (+) n=54	感染症 (-) n=619	P値
年齢(歳)	67.4±7.8	58.2±13.5	<0.001
罹病期間(年)	13.0±9.9	9.2±8.4	0.001
Stage III又はIV, %	74.1	53.8	0.004
Class 3又は4, %	37.0	27.8	0.149
MTX使用, %	55.6	69.3	0.037
MTX投与量 (mg/週)	8.3±2.0	7.6±2.3	0.035
副腎皮質ステロイドホルモン使用率, %	85.2	71.4	0.030
PSL投与量 (mg/日)	5.9±3.8	5.7±2.9	0.885
末梢血リンパ球数 (/μL)	1384±716	1401±591	0.298
女性, %	79.6	82.4	0.611
慢性肺疾患合併, %	50.0	24.6	<0.001
糖尿病, %	20.4	11.0	0.040

表 5

	ハザード比(95%信頼区間)	P値
生物学的製剤使用	1.39(0.80-2.44)	0.244
年齢(1歳増加あたり)	1.05(1.03-1.08)	<0.001
性別	0.94(0.51-1.73)	0.854
慢性肺疾患合併	1.07(1.03-2.85)	0.040
Stage III又はIV	1.72(1.03-2.87)	0.039
治療開始時PSL投与有	1.32(0.75-2.31)	0.340
治療開始時MTX有	0.95(0.58-1.57)	0.841
DAS28(3)/CRP	1.23(0.99-1.52)	0.064
DM合併	1.60(0.84-3.04)	0.155

## 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

研究分担者 川上 純

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）准教授

研究協力者

川尻真也（大学院）、玉井慎美（保健・医療推進センター助教）、岩本直樹（大学院）、  
荒牧俊幸（長崎原爆病院）、藤川敬太（諫早総合病院）、喜多潤子（大学院）、  
江口勝美（教授）

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座（第一内科）

### 研究要旨

寛解にも臨床的寛解、画像的寛解、真の寛解と種々の定義がある。これら寛解を定義するには関節リウマチ（RA）の病態とそれを反映するバイオマーカーの研究が必要である。この3年間では蛋白シトルリン化機序およびRAの寛解導入に関わるマーカーの抽出に関する研究を行った。蛋白シトルリン化はヒト細胞株HL-60を用いた。シトルリン化はPeptidylarginine deiminase（PADI）という酵素がKey enzymeでありHL-60細胞株ではPADI4の発現がRT-PCRとウエスタンブロットで確認された。HL-60細胞株をATRAで刺激し顆粒球系細胞への分化を促進させるとシトルリン化蛋白発現、PADI4の発現（RT-PCRとウエスタンブロット）は顕著に増大した。この過程ではAktリン酸化の亢進も検出された。臨床的寛解に関してはエタネルセプト、タクロリムス、トシリズマブの臨床評価を行い、エタネルセプトとタクロリムスではDAS28寛解が導入されやすい患者背景因子が明らかとなった。トシリズマブの高い有効性も確認されたが、トシリズマブはインフリキシマブと比較して、導入48週後のDAS28寛解とCDAI寛解に乖離を認めた。しかしながらDAS28、CDAIのどちらの評価でもトシリズマブは自己抗体力価（抗CCP抗体もしくはIgM-RF）に関わらず有効であった。臨床的寛解と関連するバイオマーカー検索では生物学的製剤導入患者の血清CCL20はその候補と考えられた。末梢血CD4+CD25+CD127low/T細胞はFoxp-3強陽性であるが、この陽性細胞率はRA疾患活動性と逆相関を示した。画像評価のMRIはNagasaki-Early Trialの結果では骨髄浮腫がDMARDs治療に最も鋭敏に反応してスコアが低下した（6ヶ月の検討）。関節超音波はPDUSスコアに着目した。PDUSスコアはDAS28-ESR、CRP、ESR、VEGF、MMP-3、TIMP-1と正の相関を示し、バイオマーカーでは特にVEGFとの相関が強かった。この3年間の研究で蛋白シトルリン化機序、抗リウマチ治療を導入した場合の治療反応性（臨床的寛解）はベースライン患者背景因子や血清マーカーの推移で推測しうること、MRIと関節超音波は有用であること、寛解を反映するバイオマーカーがあることが明らかとなった。今後は臨床的寛解の設定基準、画像的寛解や真の寛解を反映するバイオマーカーの抽出研究を続行し、これらマーカーの差異と意義を検討したい。

### A. 研究目的

RAの寛解を理解するには臨床的寛解指標の意味、高感度画像所見、寛解を反映する細胞生物学的マーカー（バイオマーカー）の研

究が必要である。臨床的寛解はDAS28、CDAI、SDAIで、高感度画像的寛解は関節超音波や関節MRIで検出される所見で規定され、真の寛解とはそれに加えて薬剤フリーで寛解が

維持される状態と考えられる (図 1)。この 3 年間は蛋白シトルリン化機序、臨床的寛解導入に関連する患者背景因子、バイオマーカー、関節超音波と MRI 所見を中心に、抗リウマチ治療と寛解について研究した。

## B. 研究方法

### 1. 蛋白シトルリン化機序の研究

ヒト細胞株 HL-60 を実験に用いた。

HL-60 細胞株の PADI4 発現は mRNA は RT-PCR で、蛋白はウエスタンブロット(WB) で評価した。シトルリン化蛋白の発現は抗 MC 抗体を含むキットを用い、WB で評価した。HL-60 細胞株の顆粒球系細胞への分化は ATRA 刺激で誘導し、分化の評価は細胞表面 CD11b 発現で確認した。また、この過程での Akt リン酸化は WB で評価した

### 2. 臨床的寛解導入に関連するマーカー：エタネルセプト、タクロリムス、トシリズマブ

エタネルセプト 141 症例、タクロリムス 106 症例、トシリズマブ 58 症例で評価した。6 ヶ月後の DAS28 寛解達成をアウトカムとし、これに寄与する因子をロジスティック回帰分析で解析した。エタネルセプトに関しては 6 ヶ月継続投与し、かつ、血清マーカーを計時的に測定した 45 症例のサブ解析も行った。

### 3. 生物学的製剤投与と血清 CCL20

生物学的製剤を 3-6 ヶ月継続投与し moderate response 以上を得た 14 症例 (インフリキシマブ 5 症例、エタネルセプト 4 症例、トシリズマブ 5 症例) の治療前後の血清 CCL20 濃度を健常人と比較した。

### 3. CD4+CD25+CD127low/-T 細胞と RA 疾患活動性

早期 RA 13 症例、活動性 RA 19 症例、臨床的寛解状態 RA 16 症例 (RA 48 症例) と健常人 14 症例の末梢血 CD4+CD25+CD127low/-T 細胞を FACS で解析し DAS28-ESR、CRP、ESR との相関を検討した。

### 4. Nagasaki-Early Trial 症例の MRI

この Trial 15 症例の手指関節 MRI

OMERACT スコアのベースラインと 6 ヶ月後を比較した。

## 5. RA と関節超音波

22 症例の活動性 RA の関節超音波 PDUS スコアと DAS28-ESR および血清バイオマーカー (VEGF、MMP-3、MMP-9、TIMP-1、uPAR) の相関を解析した。

(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. 蛋白シトルリン化機序の研究

RT-PCR で HL-60 細胞株には PADI4 mRNA の発現はあるも WB でのシトルリン化蛋白の発現は無刺激では低かった (図 2)。ATRA は HL-60 細胞株の顆粒球系細胞への分化を促進し、無刺激では軽微なシトルリン化蛋白の発現は ATRA 刺激で顕著に誘導され、かつ、PADI4 の mRNA および蛋白発現も増大したシトルリン化蛋白の同定は未検だがヒストンの可能性が高いと考えられる (分子量などのデータから)。Akt リン酸化誘導の増強も ATRA で認められた (図 2)。

### 2. 臨床的寛解導入に関連するマーカー

表 1 に示すベースライン患者背景因子でエタネルセプト治療 6 ヶ月後の DAS28-ESR 寛解導入に寄与する因子を検索すると、MTX 併用と中疾患活動性が抽出された。non-MTX biologic DMARDs やプレドニンは有意な因子ではなかった。エタネルセプトを 6 ヶ月継続投与し、かつ、血清マーカーを計時的に測定した 45 症例のサブ解析では、血清マーカーで COMP が DAS28-ESR 寛解に伴い低下を示した (表 2)。

表 3 にタクロリムス 106 症例のロジスティック回帰分析の結果を示す。6 ヶ月後の DAS28-CRP 寛解達成 (2.3 以下) に寄与する因子を検索すると、男性とベースライン中疾患活動性が抽出された。トシリズマブ 58 症

例の検討では、臨床治験症例および PMS 症例において DAS28-ESR の良好な低下を認めた。トシリズマブ治療経過での DAS28-ESR と CDAI の相関を検討した (図 3)。トシリズマブ導入前にはこれら 2 つの臨床指標には強い正の相関を認すも ( $r = 0.89$ ) この相関は治療後は低下し 48 週までその傾向は続いた。図 4 に対照のインフリキシマブの結果を示す。インフリキシマブでも一旦は相関は低下するも 48 週後にはインフリキシマブ導入前のレベルに回復した。ベースライン自己抗体価とトシリズマブ治療反応性を評価した。RF、抗 CCP 抗体価のベースライン中央値でこれら自己抗体の high titer 群と low titer 群の 2 群に分けて検討した。CDAI での評価を図 5 に示すが、トシリズマブは抗体価の high or low に関わらずに良好な治療効果を示した。DAS28-ESR でも同様の結果であった。

### 3. 生物学的製剤投与と血清 CCL20

健常人と比較して高疾患活動性 RA の血清 CCL20 は顕著に高値を示した。インフリキシマブ、エタネルセプト、トシリズマブの 3 剤で moderate response が得られた後の血清 CCL20 は有意に低下した (表 4)。

### 4. CD4+CD25+CD127low/-T 細胞と RA 疾患活動性

健常人と比較して早期 RA、活動性 RA の順に CD4+CD25+CD127low/-T 陽性率は有意に低値を示した。CD4+CD25+CD127low/-T 陽性率は DAS28-ESR、CRP、ESR と負の相関を認めた (図 6)。

### 5. MRI : Nagasaki-Early Trial

15 症例の手指関節 MRI OMERACT スコアのベースラインと 6 ヶ月後を比較した。OMERACT スコアは総スコア、滑膜炎スコア、骨侵食スコアは治療前後で大きな変動を認めなったが骨髄浮腫スコアは有意に低下した。

### 6. RA と関節超音波

24 関節の 0-3 の判定量スコアの総和で PDUS スコアを評価した。PDUS スコアは DAS28-ESR、DAS28 圧痛関節数、DAS28 腫脹関節数、CRP、ESR、MMP-3、TIMP-1、

VEGF と正の相関を認めバイオマーカーでは VEGF との相関が最も強かった (図 7)。エタネルセプト治療経過の代表症例を示すが、DAS28-ESR、PDUS スコア、MMP-3 は顕著に低下した (図 8)

## D. 考察

蛋白のシトルリン化は抗 CCP 抗体産生の key step であるが炎症のプロセスはこの機序を促進すると考えられた。エタネルセプトやタクロリムスの有効性は治療導入前の患者背景因子と血清マーカーの推移で予測し得た。トシリズマブはベースライン自己抗体価に関わらずに有効であるも DAS28-ESR と CDAI には乖離を認め、これはトシリズマブは関節所見と比較して炎症反応を顕著に抑制するためと思われた。血清 CCL20、末梢血 CD4+CD25+CD127low/-T 陽性率、MRI 骨髄浮腫、関節超音波 PDUS は RA 疾患活動性を反映するバイオマーカーおよび高感度画像所見と考えられた。

## E. 結論

蛋白シトルリン化の機序、臨床的寛解と相關する患者背景因子、バイオマーカー、高感度画像所見は明らかとなってきた。今後は各臨床的寛解指標と画像的寛解指標の類似点と相違点、およびそれを反映するマーカーおよびそれに関連する背景因子 (遺伝的背景も含む) の解析が必要である (図 9)。

図1. 関節リウマチの寛解のモニタリング

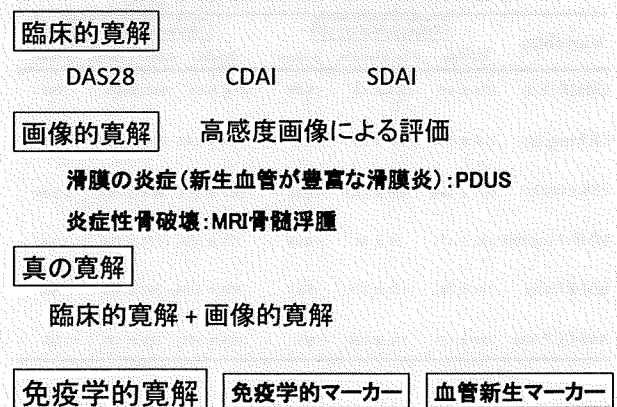
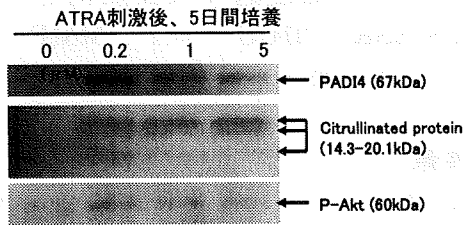


図2. HL-60細胞株PADI4、シトルリン化蛋白、p-Akt発現の検討

Western blot analysis for PADI 4, Citrullinated proteins and p-Akt in cultured HL-60 cells



ATRA刺激によりPADI 4、シトルリン化蛋白、リン酸化Aktの発現が亢進した。

表1. エタネルセプト治療反応性に関するロジスティック回帰分析

A. Variables: gender, concomitant use of MTX, concomitant use of nonbiologic DMARDs other than MTX, concomitant use of prednisolone, DAS28-ESR

Baseline variables	comparison	odds ratio	95% C.I.	p value
Gender	male/female	0.76	0.22 – 2.60	0.66
MTX	yes/no	4.65	1.13 – 19.09	0.03
DMARDs other than MTX	yes/no	1.47	0.31 – 7.03	0.63
Prednisolone	yes/no	0.56	0.16 – 2.01	0.38
Disease activity (DAS28-ESR)	moderate/high	4.08	1.43 – 11.55	0.008

B. Variables: gender, concomitant use of MTX, concomitant use of nonbiologic DMARDs other than MTX, concomitant use of prednisolone >5 mg/day, DAS28-ESR

Baseline variables	comparison	odds ratio	95% C.I.	p value
Gender	male/female	0.70	0.20 – 2.43	0.57
MTX	yes/no	4.68	1.14 – 19.16	0.03
DMARDs other than MTX	yes/no	1.47	0.31 – 7.05	0.63
Prednisolone > 5mg/day	yes/no	0.46	0.17 – 1.24	0.13
Disease activity (DAS28-ESR)	moderate/high	4.27	1.52 – 12.00	0.006

Concomitant use of MTX and moderate disease activity at baseline are predictive for remission induction.

表2. エタネルセプト治療反応性: 継続投与45症例での検討  
Forty-five patients treated with etanercept for 6 months

COMP selectively decreased in Remission group

Variables	Remission group (N = 10)			No remission group (N = 35)		
	Baseline	After 6 months	p-value	Baseline	After 6 months	p-value
COMP (U/l)	12.6 ± 4.5	10.8 ± 3.6	< 0.05	11.6 ± 3.1	11.2 ± 2.9	NS
CRP (mg/dl)	2.26 ± 3.32	0.7 ± 0.9	< 0.01	3.04 ± 3.40	0.89 ± 1.32	< 0.001
ESR (mm/hr)	39.3 ± 30.6	10.0 ± 11.2	< 0.01	68.7 ± 35.5	39.3 ± 29.4	< 0.001
MMP-3 (ng/ml)	197 ± 125	99 ± 58	< 0.05	270 ± 259	174 ± 215	< 0.01
IgM-RF titer	178 ± 381	122 ± 273	NS	308 ± 1154	245 ± 952	NS
Anti-CCP titer	150 ± 171	171 ± 224	NS	125 ± 161	113 ± 136	NS

表3. Logistic regression analysis to estimate the response of tacrolimus

A. Variables: gender, concomitant use of MTX, concomitant use of prednisolone, DAS28-CRP

Baseline variables	comparison	odds ratio	95% C.I.	p value
Gender	male/female	4.33	1.41 – 13.28	0.01
MTX	yes/no	2.20	0.68 – 7.14	0.19
Prednisolone	yes/no	1.19	0.23 – 6.30	0.84
Disease activity	moderate/high	3.24	1.13 – 9.26	0.029

B. Variables: gender, concomitant use of MTX, concomitant use of prednisolone >5 mg/day, DAS28-CRP

Baseline variables	comparison	odds ratio	95% C.I.	p value
Gender	male/female	4.08	1.33 – 12.53	0.014
MTX	yes/no	2.61	0.77 – 8.84	0.12
Prednisolone > 5mg/day	yes/no	1.77	0.61 – 5.08	0.29
Disease activity	moderate/high	3.44	1.19 – 9.90	0.022

Male gender and moderate disease activity at baseline are predictive for remission.

図3. <<CDAI : Clinical Disease Activity Index>>

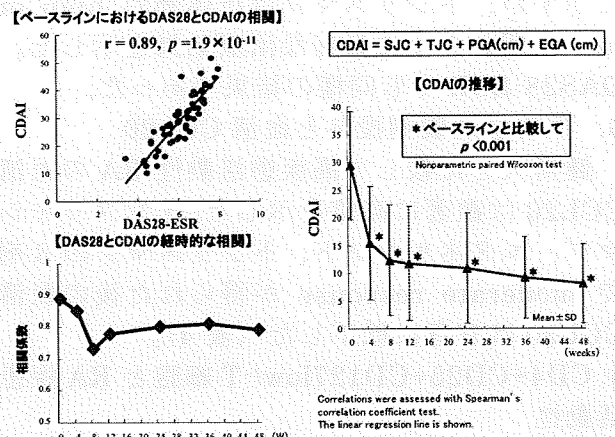


図4.

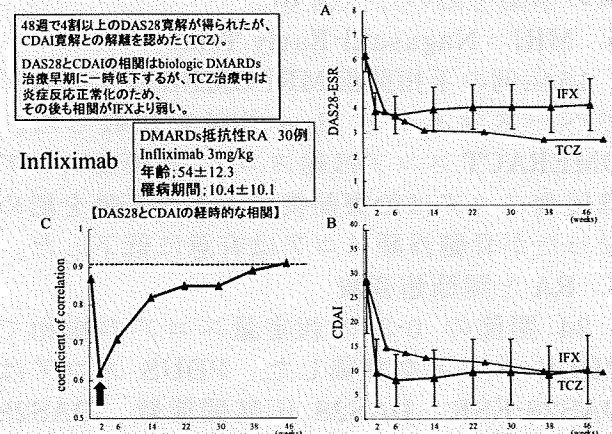




図5. <<TCZ治療反応性とベースラインIgM-RF、抗CCP抗体>> CDAIを用いた評価

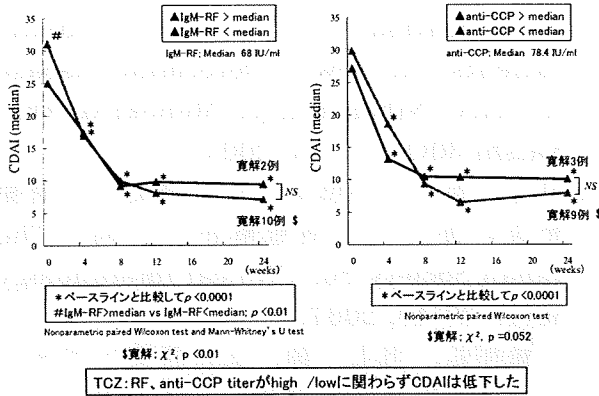


図7. PDUS score correlates with disease activity and biomarkers: PDUSスコアは血管新生マーカー、臨床的疾患活動性と相関

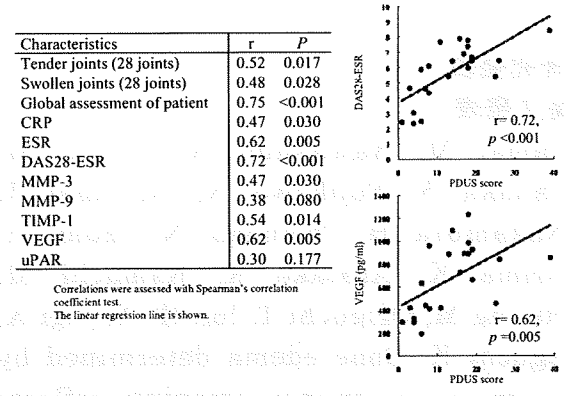


表4. CCL20と関節リウマチ

生物学的製剤による血清CCL20の低下  
 INX 5症例、ETA 4症例、TCZ 5症例  
 導入前DAS28-ESR: 6.0 ± 1.2 (High disease activity)  
 導入3-6 M後にCCL20を測定、全症例でmoderate以上の反応

対象者	血清CCL20 (pg/ml)	p-value
健康人 コントロール (N = 13)	6.6 ± 6.6	p < 0.001, vs control
RA 生物学的製剤前 (N = 14)	49.7 ± 37.5	
RA 生物学的製剤後 (N = 14)	19.5 ± 13.6	p < 0.01, vs baseline

図8. 関節PDUSスコアは重要な指標の一つである

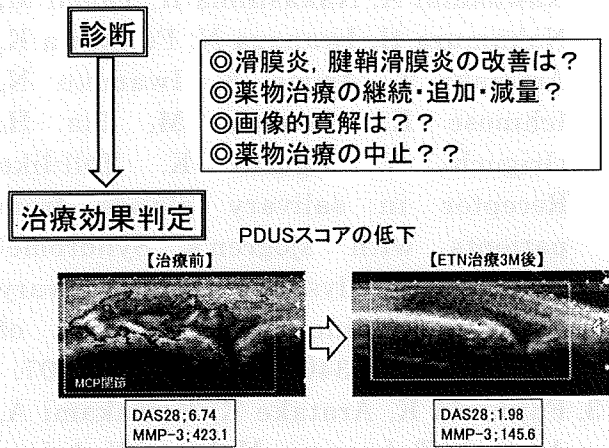


図6. <<CD4+CD25<sup>high</sup>CD127<sup>low</sup>-T細胞とRA疾患活動性>>

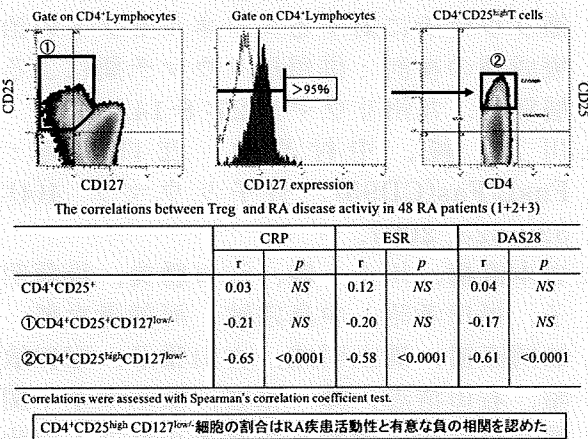
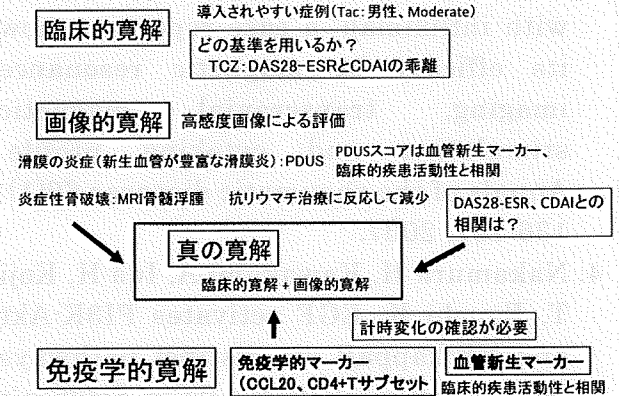


図9. 関節リウマチの寛解のモニタリング



## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Tanaka F, Fujikawa K, Aramaki T, Nakamura H, Iwanaga N, Izumi Y, Arima K, Aratake K, Kamachi M, Huang M, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Eguchi K. Bone edema determined by magnetic resonance imaging reflects severe disease status in patients with early-stage rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 34(11): 2154-7, 2007.
2. 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. *The Journal of Rheumatology* 34(5): 1019-1026, 2007.
3. 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-Behcet's disease with infliximab: a case report to show its efficacy by magnetic resonance imaging, transcranial magnetic stimulation and cytokine profile. *Annals of the rheumatic diseases* 66(1): 136-137, 2007.
4. 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. *Rheumatology international* 28(2): 127-136, 2007.
5. 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.
6. 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. *The Japan Society For Clinical Immunology* 30(1): 37-40, 2007.
7. 一瀬邦弘, 川上 純, 江口勝美: アダリムマブPremier 試験の示すもの. *リウマチ科* 37(1): 17-21, 2007.
8. 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.
9. 岩永 希, 川上 純, 江口勝美: 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): 437-445, 2007.
10. 藤川敬太, 川上 純, 江口勝美: 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.
11. 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.
12. 川上 純, 中村英樹, 江口勝美: FasL/Fas(CD95). *分子リウマチ* 4(4): 320-323, 2007.
13. 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.
14. 上谷雅孝, 川上 純, 玉井慎美, 江口勝美：【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.
  15. 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: 689-695, 2008.
  16. 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: 653-655, 2008.
  17. Yoshizaki A, Kawakami A, Aramaki T, Ida H, Eguchi K. Preferential recovery by anintensive initial therapy from hemophagocytic syndrome complicated with adult onset Still's disease presenting as agranulocytosis and hypercytokinemia. Clin Exp Rheumatol 26:383, 2008.
  18. Fujikawa K, Kawakami A, Eguchi K. Recovery from Multiple Cranial Nerve Palsy of WG with Infliximab. J Rheumatol 35: 1471, 2008.
  19. 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: 1273-1275, 2008.
  20. 川上 純：蛋白シトルリン化と関節リウマチに関する研究。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。関節リウマチの寛解導入療法体系化に関する研究 平成 19 年度総括・分担報告書 p36-40.
  21. 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: 449-453, 2008.
  22. 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.
  23. 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：リウマチ（膠原病）・アレルギー学. 日本医事新報 4372: 64-73, 2008.
  24. 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.
  25. 川上 純, 玉井慎美, 岩本直樹, 川尻真也, 藤川敬太：第 8 章トピックス 早期関節リウマチ. 270-278, 2008.
  26. 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. 日本臨床免疫学会会誌 31(3): 190-194, 2008.
  27. Aramaki T, Ida H, Izumi Y, Fujikawa K, Huang M, Arima K, Tamai M, Kamachi M, Nakamura H, Kawakami A, Origuchi T, Matsuoka N, Eguchi K. A significantly impaired natural killer cell activity due to a low activity on a per-cell basis in rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2009: 19(3); 245-252.
  28. 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* 2009; 36(11): 2397-2402.
29. 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* 2009; 36(1): 113-115.
30. 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* 2009; 61(6): 772-778.
31. 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* 2009; 36; 1126-1129.
32. 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* 2009; 19(5): 488-492.
33. Kawashiri SY, Nakano M, Kawakami A, Eguchi K. Monitoring of therapeutic efficacy in a patient with RS(3)PE syndrome by serologic variables and radiographic methods. *Rheumatol Int* 2009; *Epub*.
34. Fujikawa K, Kawakami A, Tanaka F, Iwamoto N, Tamai M, Eguchi K. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) regulates tumour necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (TRAIL)-mediated apoptosis of fibroblast-like synovial cells (FLS) by phosphorylation of Akt. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 952-957.
35. 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* 2009; 19: 652-656.
36. Fujikawa K, Kawakami A, Hayashi T, Iwamoto N, Kawashiri SY, Aramaki T, Ichinose K, Tamai M, Arima K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. Cutaneous vasculitis induced by TNF

- inhibitors: a report of three cases. *Mod Rheumatol* 2010; 20: 86-89.
37. Kawashiri S, Kawakami A, Yamasaki S, Imazato T, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Kamachi M, Arima K, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Ueki Y, Eguchi K. Effects of anti interleukin-6 receptor antibody, Tocilizumab, on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis: a case-control study. *Rheumatol Int* 2009: *accepted*.
38. Kawashiri S, Kawakami A, Imazato T, Ueki Y, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K. Decrement of serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in rheumatoid arthritis (RA) patients achieving remission after 6 months of etanercept treatment: Comparison with CRP, IgM-RF, MMP-3 and anti-CCP Ab. *Joint Bone Spine* 2009: *accepted*.
39. 川上 純 : 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. 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業. 関節リウマチの寛解導入療法体系化に関する研究 平成 20 年度総括・分担報告書 p50-57.
40. 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* 2009; 42(1); 60-64.
41. 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* 2009; 4425: 65-66.
42. 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* 2009; 64(5); 974-980.
43. 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* 2009; 103 (4): 641-644.
44. 川上 純, 玉井慎美, 喜多潤子, 川尻真也, 岩本直樹, 江口勝美. : 【膠原病・リウマチ性疾患のより深い理解を目指して】I. 診断を適確に下すために 1. 診断不明の関節炎を如何に診断するか *日内会誌* 2009; 98; 2414-2420.

## 2. 学会発表

1. Tamai M, Kawakami A, Eguchi K, et al. 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. European League Against Rheumatism Annual European Congress of Rheumatology 2007, 2007. 6.13-16, Barcelona
2. Tamai M, Kawakami A, Eguchi K, et al. 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 07,2007. 11.6-11, Boston
3. 玉井慎美, 川上 純, 江口勝美他: 診断未確定関節炎から関節リウマチ発症を予

- 測する一発症危険因子と骨破壊進展因子の抽出。日本内科学会講演会，2007年4月3日～5日，大阪。
4. 岩本直樹，川上 純，江口勝美他：シェーグレン症候群における抗 CCP 抗体測定の意義。日本リウマチ学会総会・学術集会，2007年4月26～29日，横浜。
  5. 玉井慎美，川上 純，江口勝美他：生物学的製剤による高安動脈炎の治療経験。日本リウマチ学会総会・学術集会，2007年4月26～29日，横浜。
  6. 岩本直樹，川上 純，江口勝美他：早期リウマチとMMP-13機能的遺伝子多型の検討。日本リウマチ学会総会・学術集会，2007年4月26日～29日，横浜。
  7. 中村英樹，川上 純，江口勝美他：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。日本リウマチ学会総会・学術集会，2007年4月26日～4月29日，横浜。
  8. 有馬和彦，川上 純，江口勝美他：MRIにおける骨髄浮腫に関与するMMP遺伝子背景の検討。日本リウマチ学会総会・学術集会，2007年4月26日～4月29日，横浜。
  9. 玉井慎美，川上 純，江口勝美他：回帰性リウマチの前向き臨床経過の評価。日本リウマチ学会総会・学術集会，2007年4月26日～29日，横浜。
  10. 藤川敬太，川上 純，江口勝美他：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性。日本リウマチ学会総会・学術集会，2007年4月26日～29日，横浜。
  11. 荒牧俊幸，川上 純，江口勝美他：多施設における関節リウマチに対するタクロリムスの使用成績。日本リウマチ学会総会・学術集会，2007年4月26日～29日，横浜。
  12. 右田清志，川上 純，江口勝美他：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。日本リウマチ学会総会・学術集会，2007年4月26日～29日，横浜。
  13. 荒牧俊幸，川上 純，江口勝美他：関節リウマチ(RA)に対する生物学的製剤による悪性腫瘍発生リスクの検討；ナチュラルキラー(NK)細胞への影響(第二報)。日本リウマチ学会総会・学術集会，2007年4月26日～29日，横浜。
  14. 藤川敬太，川上 純，江口勝美他：難治性ウェゲナー肉芽腫症に対するInfliximab治療。日本リウマチ学会総会・学術集会，2007年4月26日～29日，横浜。
  15. 玉井慎美，川上 純，江口勝美他：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ソ破壊進展因子—。日本リウマチ学会総会・学術集会，2007年4月26日～29日，横浜。
  16. 岩永 希，川上 純，江口勝美他：関節リウマチに対するinfiximabの治療効果と安全性：102週での検討。日本リウマチ学会総会・学術集会，2007年4月26日～29日，横浜。
  17. 折口智樹，川上 純，江口勝美他：EtanerceptのRA患者のQOLに対する有効性。日本リウマチ学会総会・学術集会，2007年4月26日～29日，横浜。
  18. 岩永 希，川上 純，江口勝美他：関節リウマチに対するinfiximabの長期治療効果と安全性：102週での検討。九州リウマチ学会，2007年3月10日～11日，大分。
  19. 玉井慎美，川上 純，江口勝美他：関節リウマチにおける手・指関節MRIの検討—造影の有無での比較—。九州リウマチ学会，2007年9月8日～9日，小倉。
  20. 岩本直樹，川上 純，江口勝美他：関節リウマチに対するエタネルセプトの治療効果および安全性の検討。九州リウマチ学会，2007年9月8日～9日，小倉。
  21. 今里孝宏，川上 純，江口勝美他：エタ

- ネルセプト使用患者における COMP を中心とした血清マーカーのレベル比較～第2報～. 九州リウマチ学会, 2007年9月8日～9日, 小倉.
22. 玉井慎美, 川上 純, 江口勝美他: 関節リウマチにおける手・指の検討: 造影の有無での比較. 日本臨床リウマチ学会, 2007年11月30日～12月1日, 鹿児島.
  23. 川尻真也, 川上 純, 江口勝美他: 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. 日本臨床リウマチ学会, 2007年11月30日～12月1日, 鹿児島.
  24. 折口智樹, 川上 純, 江口勝美他. インフリキシマブのRA患者のQOLに対する有効性. 日本臨床リウマチ学会, 2007年11月30日～12月1日, 鹿児島.
  25. 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.
  26. 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.
  27. 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.
  28. 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.
  29. 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.
  30. 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, 中島宋敏, 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.
  31. 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.
  32. 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.
  33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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: ミゾリビ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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
  46. 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.
  47. 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.
  48. 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.
  49. 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.
  50. 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, Ida H, 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. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2009, 2009. 6.10-13, Copenhagen, Denmark.
  51. 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.
52. Koga T, Migita K, Yamasaki S, Tamai M, Kawashiri S, Iwamoto N, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Kawakami A, Eguchi K. Serum Amyloid A Protein Stimulates Th17-Related Cytokines Production in Rheumatoid Synoviocytes. ACR/ARHP Scientific Meeting, 2009.10.16-21, Philadelphia.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 川尻真也, 川上 純, 江口勝美: 関節リウマチにおける末梢血CD4+CD25+CD127low/-制御性T細胞の検討. 第37回日本臨床免疫学会総会, 2009.11.13-15, 東京. 一般口演
63. 岩本直樹, 岡田寛丈, 喜多潤子, 古賀智裕, 川尻真也, 蒲池誠, 玉井慎美, 有馬和彦, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 川上 純, 上谷雅孝, 江口勝

美：関節リウマチにおける生物学的製剤  
投与前後の手関節 MRI の検討．第 37 回  
日本臨床免疫学会総会，2009.11.13-15，  
東京．一般口演

64. 川尻真也，岩本直樹，折口智樹，川上 純，  
江口勝美：当科の関節リウマチ診療にお  
ける関節超音波検査の活用法．第 24 回  
日本臨床リウマチ学会，2009.11.20-21，  
岩手．ワークショップ

65. 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（予定を含む）

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

## 関節リウマチ患者の全身造影 MRI 全身関節 MRI による予後予測・定量評価・早期 RA 患者における有用性

研究分担者 渥美達也 北海道大学医学部 第二内科 講師  
研究協力者 神島 保 北海道大学医学部 放射線科 講師

### 研究要旨

関節リウマチに対して生物学的製剤が導入されて以来、良好な治療効果が得られるようになったが、治療効果に個人差が認められることも良く知られている。治療効果予測を目的として様々な方法が検討されているが、この目的で画像診断の応用を試みた報告はない。1年目は造影 MRI を全身関節に応用し、生物学的製剤治療直前の MR 画像を評価することにより治療効果予測が可能かどうかを検討した。MRI での罹患関節数、部位、骨髄浮腫の有無、手根骨圧潰の有無のいずれも治療効果との関連は乏しいことが明らかになった。2年目は治療に対する画像上の反応の感度を向上させるため、滑膜炎の程度を定量化することを試みた。造影 MRI を用いて計測された生物製剤治療前後の滑膜定量値は DAS28 に相関し、病勢評価に有用と思われる。治療直前の滑膜定量値は治療後の DAS28 に相関し、予後予測にも使用できる可能性が示唆された。3年目は発症早期の関節リウマチ (RA) 患者の造影 MRI を全身関節につき撮像し、1. 画質評価、2. 陽性関節の分布、3. 身体所見との一致状況、4. 疾患活動性との相関、5. 手関節所見と手以外の関節所見との比較、6. 環軸関節炎と重症度との関係につき検討した。全身の MR 陽性関節数は手の滑膜病変定量値や MR 陽性関節数と相関があった。環軸関節病変を有する患者は手の骨病変進行があり、不良な予後を示唆すると考えられた。

### A. 研究目的

#### 1年目

関節リウマチに対して生物学的製剤が導入されて以来、良好な治療効果が得られるようになったが、治療効果に個人差が認められることも良く知られている。治療効果予測を目的として様々な方法が検討されているが、この目的で画像診断の応用を試みた報告はない。造影 MRI は滑膜炎を客観的に描出することが可能であり、活動性の評価も可能とされている。今回、我々は造影 MRI を全身関節に応用し、生物学的製剤治療直前の MR 画像を評価することにより治療効果予測が可能かどうかを検討した。

#### 2年目

治療に対する画像上の反応の感度を向上さ

せるため、滑膜炎の程度を定量化することを試みた。

#### 3年目

発症早期の関節リウマチ (RA) 患者の造影 MRI を全身関節につき撮像し、1. 画質評価、2. 陽性関節の分布、3. 身体所見との一致状況、4. 疾患活動性との相関、5. 手関節所見と手以外の関節所見との比較、6. 環軸関節炎と重症度との関係につき検討する。

### B. 研究方法

#### 1年目

治療前に全身関節造影 MRI が施行された関節リウマチ患者 9 例 (エタネルセプト; 7 例、インフリキシマブ; 2 例) で、年齢は 35 - 72 歳 (平均 63.1 歳)、性別は女性 8 例、男

性 1 例であった。MRI は造影剤投与後、AA 関節、両肩、両手、両股、両膝、足を順次撮像した。治療直前と 14 週後に DAS28 を算出、治療効果を判定し、1. 個別関節の疼痛・腫脹所見と MR 所見の比較、2. DAS 有効群とそれ以外の群でグループ分けし、群間で MRI の所見を(a)罹患関節数、(b)骨髄浮腫の有無、(c)手根部圧潰の有無、(d)罹患関節、で比較した。

#### 2 年目

治療前に全身関節造影 MRI が施行された関節リウマチ患者 9 例（エタネルセプト；7 例、インフリキシマブ；2 例）で、年齢は 35-72 歳（平均 63.1 歳）、性別は女性 8 例、男性 1 例であった。MRI は造影剤投与後、AA 関節、両肩、両手、両股、両膝、足を順次撮像した。治療直前と 14 週後に DAS28 を算出、治療効果を判定し、1. 個別関節の疼痛・腫脹所見と MR 所見の比較、2. DAS 有効群とそれ以外の群でグループ分けし、群間で MRI の所見を(a)罹患関節数、(b)骨髄浮腫の有無、(c)手根部圧潰の有無、(d)罹患関節、で比較した。

#### 3 年目

臨床的に関節リウマチが疑われるが、単純写真で骨病変が確認できない患者に対し全身関節造影 MRI を施行、その後 2 年間の経過観察で 87 年分類基準を満たした 17 例（男女比 5:12、年齢中央値（範囲）65（38-77）歳、罹病期間中央値（範囲）3（1-6）月）を対象とした。MRI は造影剤投与後、環軸関節、両肩、両手、両股、両膝、足を順次撮像した。画質評価は増強効果の状況とアーチファクトの程度に関し 0（不良）-3（良好）の 4 段階に分類評価した。陽性関節については環軸関節、両肩、両手、両股、両膝、足の各部位につき陽性関節の有無を検討した。両肘を除いた基本 26 関節につき個別関節の疼痛・腫脹所見と MR 所見を比較した。最後に、環軸関節炎と RAMRIS による手病変の重症度半定量評価との相関を検討した。

（倫理面への配慮）

倫理面や安全面への配慮として検査目的と MRI 撮像に関する危険性につき事前に患者に文書で説明、同意書にサインを得た上で検査を施行した。また、取得した画像や臨床的データなどの個人情報 は当施設の規範に基づいて扱った。

### C. 研究結果

#### 1 年目

DAS28 の評価で使用される 28 関節のうち、両肘関節を除いた 26 関節（9 例で 234 関節）を対象とした。導入前の MRI 所見で陽性関節数は 41（17%）であった。一方で腫脹関節数は 63（26%）、疼痛関節数は 90（38%）であった。MRI と腫脹・疼痛関節の一致率は各々 73%と 69%であった。腫脹関節のうち MRI で関節炎があったのは 20 関節（31%）で、疼痛関節のうち MRI で関節炎があったのは 29 関節（32%）であった。2. 治療前の DAS28 は 4.98-8.29（平均 7.62）、14 週後の DAS28 は 2.24-5.32（平均 3.30）で、効果判定は、有効が 4 例、やや有効 4 例、効果なしが 1 例であった。MRI の罹患関節数は上記の 26 関節で検討した。MRI 上の罹患関節数は 2 から 7 で、DAS28 の有効程度と罹患関節数には相関はなかった。骨髄浮腫は 6 例で認められたが、治療効果との関連はなかった。手根部の圧潰は 4 例で認められたが、治療効果との関連はなかった。特定の関節の罹患が治療効果に関連するような傾向も見出せなかった。

#### 2 年目

治療前の疼痛関節数は  $5.7 \pm 5.6$ （0-17）、腫脹関節数は  $6.4 \pm 5.5$ （2-16）、VAS は  $45.2 \pm 20.6$ （21-80）、ESR は  $50.2 \pm 31.4$ （4-92）、CRP は  $2.4 \pm 2.0$ （0.02-5.97）、DAS28（ESR）は  $4.9 \pm 1.5$ （2.2-6.8）、DAS28（CRP）は  $4.3 \pm 1.3$ （1.7-6.0）、MRI による滑膜定量値は  $12.4 \pm 7.7$ （1.8-23.8）cc、治療開始後 14 週の疼痛関節数は  $1.9 \pm 3.7$ （0-12）、腫脹関節数は  $1.8 \pm 2.9$ （0-9）、VAS は  $27.7 \pm 17.7$ （9-60）、ESR は  $28.9 \pm 26.2$ （2-88）、CRP は  $1.2 \pm 1.5$



(0.02-4.7)、DAS28 (ESR) は  $3.1 \pm 1.5$  (1.3-6.6)、DAS28 (CRP) は  $2.7 \pm 1.3$  (1.2-5.8)、MRIによる滑膜定量値は  $7.3 \pm 7.8$  (0.5-23.1) ccであった。これらの項目は全て治療前に比較して統計学的に有意に改善していた。治療前の滑膜定量値は治療後のDAS28 (ESR)、DAS28 (CRP) とそれぞれ、 $r = 0.625$  ( $p = 0.0096$ ) と  $r = 0.5148$  ( $p = 0.0413$ ) で正の相関があった。治療前のDAS28 (ESR)、DAS28 (CRP) は治療後のDAS28 (ESR)、DAS28 (CRP) と各々、 $r = 0.625$  ( $p = 0.0096$ ) と  $r = 0.5491$  ( $p = 0.0276$ ) でいずれも正の相関があった。

### 3年目

全身関節の画質は手で中央値 3、手以外では中央値 4 であった。17 症例 221 部位 (環軸関節、両肩、両手首、両手指、両股、両膝、両足趾の一人当たり 13 部位) 中、128 部位 (57.9%) で関節炎陽性。一人当たりの罹患部位数の中央値は 8 部位。評価関節数に対する要請関節の割合は、環軸関節 35%、両肩 41%、両手首 82%、両手指 58%、両股 23%、両膝 79%、両足趾 85%、疼痛・腫脹関節数中央値 (範囲) は各々 2 (0-18)、3 (0-13) であった。MR 陽性関節と腫脹・疼痛関節部位は手及び手以外で一致した (カイ二乗検定、 $p < 0.0001$ )。MR 所見と DAS28 には相関がなかった。手・手指関節の陽性関節数と手以外の陽性関節数、手・手指の滑膜炎半定量スコアと手以外の陽性関節数には正の相関があった (各々  $r = 0.55$  ( $p < 0.05$ ),  $r = 0.53$  ( $p < 0.05$ ))。RAMIRIS の骨病変スコア (平均  $\pm$  SD) は、陽性者 ( $n = 6$ ) の  $18.7 \pm 17.2$  に対して陰性者 ( $n = 11$ ) が  $4.1 \pm 3.9$  で、統計学的有意差があった (independent t-test,  $p = 0.0149$ )。

## D. 考察

### 1年目

MRI の陽性関節数は、腫脹関節数や疼痛関節数と比較して少なかったが、腫脹や疼痛が必ずしも巨視的な滑膜増生に起因するわけではないことが示唆された。逆に MRI で陽性

であっても、腫脹や疼痛のない関節も少なからず存在し、腫脹・疼痛の評価から滑膜炎を有する関節を予測することは困難と考えられた。MRI での罹患関節数、部位、骨髄浮腫の有無、手根骨圧潰の有無のいずれも治療効果との関連は乏しいと考えられた。ただし、今回の検討では症例数が限られており、症例は大部分 (9 例中 8 例) が「有効」と「やや有効」で、「無効」が 1 例のみであり、今後さらに症例を蓄積して検討することで、「有効」群と「無効」群の特徴づけを試みる必要があると考えられた。

### 2年目

MRI による疾患活動性の定量の標準法として OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) group から、the Rheumatoid Arthritis MRI Scoring System (RAMRIS) が提唱されているが、煩雑かつ主観的な評価法であり、安定した評価を行うためには熟練を要する。したがって日常臨床の中で使用することは現実的ではない。今回我々が用いた方法は、異常増強効果を示した滑膜の容積を、ワークステーション上で正常筋肉の信号を指標として計測するものであり、より簡便・客観的で検者間ばらつきが少ないことが期待される方法である。この定量値は治療前後で DAS28 に良好に相関した。また、治療前の定量値は治療後の DAS28 にも相関した。すなわち、画像を用いて客観的に RA の病勢評価や治療効果評価、さらには治療効果予測ができる可能性が示唆された。

### 3年目

MR 陽性関節全てが RA の滑膜炎を反映しているとは限らない。しかしながら、RA 患者に滑膜炎が指摘されれば、将来の関節破壊を見据えた管理を要する。手については RAMRIS に従って病変の半定量評価が可能であり、同一評価者による 2 回の測定の一致率は良好であった。肘関節が撮像されていないが、これが今回の検討の結論に影響を与えるものではない。

## E. 結論

### 1年目

治療直前の MRI の所見は治療効果に関連しないことが示唆された。

### 2年目

造影 MRI を用いて計測された生物製剤治療前後の滑膜定量値は DAS28 に相関し、病勢評価に有用と思われる。治療直前の滑膜定量値は治療後の DAS28 に相関し、予後予測にも使用できる可能性が示唆された。

### 3年目

早期関節リウマチ患者の全身関節造影 MRI を検討した。画質は概ね良好で診察所見とよく一致した。全身の MR 陽性関節数は手の滑膜病変定量値や MR 陽性関節数と相関があった。環軸関節病変を有する患者は手の骨病変進行があり、不良な予後を示唆すると考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Amengual O, Atsumi T, Komano Y, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T. A polymorphism in the Human Platelet Antigen 6b represents a risk factor for thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 56; 2803-9, 2007
2. Yasuda S, Stevens RL, Terada T, Horita T, Kataoka H, Takeda M, Fukae J, Atsumi T, Koike T. Defective Expression of Ras Guanine Nucleotide Releasing Protein 1 in a Subset of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol* 179; 4890-4900, 2007
3. Bohgaki T, Atsumi T, Koike T. Development of multiple autoimmune diseases after CD34+-selected

autologous hematopoietic stem cell transplantation in a patient with systemic sclerosis. *N Engl J Med* 357; 2734-2736, 2007

4. Atsumi T, Horita T, Minori T, Koike T. Exchange of information in Rheumatology between East and West: From Man'yo-shu to the Future. *Arthritis Rheum* 58; S140-2, 2008
5. Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 68; 1030-5, 2009
6. Horita T, Atsumi T, Yoshida N, Nakagawa H, Kataoka H, Yasuda S, and Koike T. STAT4 single nucleotide polymorphism, rs7574865 G/T, as a risk for antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 68, 1366-7, 2009
7. Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, Oku K, Kataoka H, Horita T, Atsumi T, Koike T. Clinical Features of Haemophagocytic Syndrome in Patients with Systemic Autoimmune Diseases: Analysis of 30 Cases. *Rheumatology* 47, 1686-91, 2008
8. Bohgaki T, Atsumi T, Bohgaki M, Furusaki A, Kondo M, Sato-Matsumura K, Abe R, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Amasaki Y, Nishio M, Sawada K, Shimizu H, Koike T. Immunological reconstitution after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis: relationship between clinical benefits and intensity of immunosuppression. *J Rheumatol* 36, 1240-8, 2009
9. Sakai Y, Atsumi T, Ieko M, Amengual O, Furukawa S, Furusaki A, Bohgaki M,