

例以上散見された。いずれもコルヒチンが奏功しており、MEFV遺伝子変異としてこれまでポリモルフィズムと考えられていたP369SとR408Qが検出された。パイリン関連周期性症候群として新たな範疇に入る可能性があり、臨床症状の詳細な解析を継続している。

#### D. 考察

本邦の家族性地中海熱患者では確定診断までに時間がかかることが多かったが、本症の啓発によって早期に診断されるようになってきた。治療薬コルヒチンは副作用として消化器症状を呈するが、投与量を調節することによって発現を防ぐことができる。MEFVの変異は、本邦においては諸外国と異なりM694I, E148Qがほとんどを占めるがこれは民族に由来するものと考えられる。ヘテロ接合M694Iなど優性遺伝様に見える家系があるが、他のアレルに何かしらの異常があるのかどうか判明していない。

初めてM680I変異を有する家系がみいだされ諸外国に多い本変異も国内に存在することが確認された。繰り返す心筋炎患者の原因がパイリンによるものかどうかは不明であるが、診断基準からは家族性地中海熱に合致し、コルヒチンが著効したことからQOLを向上させることができた。

診断基準を満たさない発熱期間の長い例は、診断上は家族性地中海熱とは診断できないが、パイリン関連周期性発熱そして新たな範疇に入る可能性がある。しかしながら、コルヒチンが有効なため家族性地中海熱に準じて治療をしていく必要がある。

#### E. 結論

家族性地中海熱は、副腎皮質ステロイド薬などの薬剤は無効で、特効薬ともいえるコルヒチンがほぼ全例で著効するため、炎症発作を抑えて患者QOLを向上させるためには、

早期診断と早期のコルヒチン治療が不可欠である。これまでに診断に10年以上を有し苦しい日々の生活を余儀なくされた患者がみられたが、最近では本症の啓発によって診断は早まっている。しかしながら、診断されずに無効な治療を受けている例があり、非典型例も存在するため、本研究の推進が今後も重要と思われる。また、早期確定診断のための責任遺伝子解析結果においてパイリン遺伝子変異の疑問点が明らかになり、今後のさらなる進展が必要と思われた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 上松一永：【最新・自己免疫疾患 Update 研究と治療の最前線】自己免疫疾患の病因 疾患ゲノム解析 自己炎症症候群と遺伝子異常 医学のあゆみ 230; 620-625, 2009.
2. 山下りか, 佐藤友紀, 本蔵賢治, 高橋通規, 海瀬和郎, 山崎和子, 上松一永：診断までに8年間を要した家族性地中海熱の1例. 日本内科学会雑誌 98; 1114-1116, 2009.
3. 山崎和子, 山崎崇志, 増本純也, 鈴木彩子, 矢崎正英, 上松一永：注目される新しい病態・疾患概念と臨床検査 血液疾患編 自己炎症疾患としての家族性地中海熱. 臨床病理 57; 371-381, 2009.
4. 山崎和子, 上松一永：小児疾患における臨床遺伝学の進歩】話題の疾患遺伝子 自己炎症疾患 小児科 50; 1152-1157, 2009.
5. Koichi Oshima, Kazuko Yamazaki, Yoichi Nakajima, Akari Kobayashi, Tomochika Kato,

Osamu Ohara, Kazunaga Agematsu. A case of Familial Mediterranean fever associated with compound heterozygosity for the pyrin variant L110P-E148Q/M680I in Japan. **Modern Rheumatology** 20:193-5, 2010.

6. Shigemura T, Agematsu K, Yamazaki T, Eriko K, Yasuda G, Nishimura K, Koike K.. Femoral osteomyelitis due to *Cladophialophora arxii* in a patient with chronic granulomatous disease. **Infection** 37:469-73, 2009.

7. Tsuchiya-Suzuki A, Yazaki M, Nakamura A, Yamazaki K, Agematsu K, Matsuda M, Ikeda S. Clinical and genetic features of familial Mediterranean fever in Japan. **J Rheumatol.** 36:1671-6, 2009.

8. Junya Masumoto, Takashi Yamazaki, Koichi Ohta, and Kazunaga Agematsu. Interleukin-1 $\beta$  suppression in Nod2-defect Blau syndrome. **Arthritis Rheum** 60:2544-5, 2009.

9. Minegishi Y, Saito M, Nagasawa M, Takada H, Hara T, Tsuchiya S, Agematsu K, Yamada M, Kawamura N, Ariga T, Tsuge I, Karasuyama H. Molecular explanation for the contradiction between systemic Th17 defect and localized bacterial infection in hyper-IgE syndrome. **J Exp Med.** 206:1291-301, 2009.

10. Sekiguchi Y, Ichikawa M, Takamoto M, Sugane K, Honjo T, Agematsu K. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein are not involved in the severity of chronic non-remitting experimental autoimmune encephalomyelitis. **Immunology Letters** 122:145-9, 2009.

11. Nagumo H, Abe J, Kano H, Yamazaki K, Yamazaki T, Kobayashi N, Koike K, Sugane K, Saito H, Agematsu K. Distinct response in maintenance for human naive and memory B cells via TCL1/Akt and IL-21 receptor pathways. **Cellular Immunology** 256:56-63, 2009

12. Kobayashi S, Haruo N, Sugane K, Ochs HD, Agematsu K. Interleukin-21 stimulates B-cell immunoglobulin E synthesis in human beings concomitantly with activation-induced cytidine deaminase expression and differentiation into plasma cells. **Hum Immunol.** 70; 35-40, 2009.

## 2. 学会発表

1. 上松 一永: 自己炎症疾患の診断のポイントと治療. 第2回静岡小児膠原病・自己炎症性疾患研究会 静岡 2009年9月
2. 上松 一永: 本邦における家族性地中海熱の特徴. 第2回自己炎症性疾患研究会 東京 2009年8月
3. 上松 一永: 自己炎症疾患の病態・診断・治療について. 第18回札幌臨床免疫アレルギーの集い 札幌 2009年7月
4. 上松 一永: 小児発熱疾患の診かた; 自己炎症疾患を中心に. 第15回熊本小児感染症治療研究会 熊本 2009年5月
5. 上松 一永: 自己炎症疾患. 都筑区小児研究会 横浜 2009年2月

G. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

家族性地中海熱での末梢単核球応答

研究分担者 増本 純也 信州大学医学部病理組織学 講師

**研究要旨** 家族性地中海熱の責任遺伝子産物のpyrinは、炎症性サイトカインであるIL-1 $\beta$ の活性化を制御するインフラマソームと相互作用するため、インフラマソームの制御異常が疾患の本態と考えられる。本研究で、家族性地中海熱の患者さんから得た末梢血単核球を菌体成分により刺激し、産生されたサイトカインのパターンを正常人や他の自己炎症疾患と比較することで、細胞内でのインフラマソームの制御が日本人でどのようになっているかを解析でき、今後の治療や予防に関する重要な知見を得ることができた。

**A. 研究目的**

家族性地中海熱では責任遺伝子であるMEFV遺伝子の転写産物pyrinに変異が認められるためインフラマソームを負に制御する活性が弱いと予想されるが、実際の患者さんで証明された報告はない。そこで、本研究『本邦における家族性地中海熱の実態調査に関する研究』により掘り起こされた患者さんのご協力を得て、家族性地中海熱でのインフラマソーム機能の制御の実態を調査し、疾患の予防や生活の質の向上に寄与すべく調査することを目的とする。

**B. 研究方法**

家族性地中海熱と診断された患者さんの御協力を得て、末梢血から単核球を分離し、各種の菌体構成成分で刺激後、培養上清中に産生されるサイトカインを定量する。

（倫理面への配慮）

本研究課題では、ヒト検体を用いることになるため、プライバシーその他の患者さんの不利益にならぬよう、ヘルシンキ宣言

に基づいた対応を行った。実験計画については、あらかじめ信州大学医学部倫理委員会に答申し、ヒアリングを受け許可を得た。具体的には、説明用の文書と同意書を作成し、研究分担者の上松一永医師より信州大学医学部附属病院診療科において、本人に説明し同意を得た。未成年者については、保護者など代諾者の同意を得た。秘密を厳守し、その情報が、患者さんの不利益とならない様実験をすすめた。

FMFでの末梢血単核球の菌体成分に対する応答

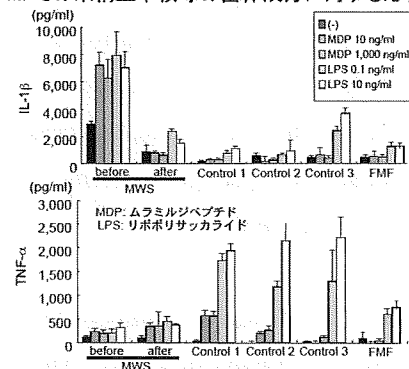


図 1.MDP と LPS 刺激による末梢血単核球からの IL-1 $\beta$  と TNF $\alpha$  の産生

## C. 研究結果

家族性地中海熱(FMF)と診断され、信州大学医学部附属病院に治療のため来院した患者さんから分離した単核球を、8時間各種濃度のグラム陰性細菌の莢膜のリポ多糖(LPS)や細胞壁の構成成分であるムラミルジペプチド(MDP)などの細菌構成成分を加えて培養し、上清中のIL-1 $\beta$ 、TNF $\alpha$ 濃度を経時的に測定した。その結果、病態の理解に迫る発見があった。コントロールの比較対象として健康なボランティアの3人から分離した末梢血単核球と、おなじ自己炎症性疾患の一つであるマックル・ウェルズ症候群(MWS)の患者さんから分離した単核球でのIL-1 $\beta$ 、TNF $\alpha$ 濃度を比較した(図1)。インフラマソームが持続的に活性化しているMWSの患者さんではIL-1 $\beta$ の産生が無刺激で高く、LPSやMDPの刺激でさらに高い反応を示した。一方でTNF $\alpha$ の産生は正常ボランティアに比べて低応答であった(図1)。FMFの患者さんは正常のボランティアとMWSの患者さんの中間にあたるパターン示した(図1)。

## D. 考察

FMFの患者さんではインフラマソームの持続活性化はみられないが、相対的にインフラマソームを抑制する能力が弱いことが示唆された。また、NF- $\kappa$ B活性化の下流に存在するTNF $\alpha$ 産生は高値になるだろうという予想に反して、菌体成分に対してTNF $\alpha$ 産生は低応答であり、実際は、免疫的低応答が疾患の本体である可能性が示唆された。

## E. 結論

FMFの本体が免疫的低応答の可能性が示唆されたが、今回一例のみで結論を導くのは時期尚早である。本邦での実態の調査

を待つてまとまった患者数で調査をする必要があると考えられた。

## F. 研究発表

[雑誌論文] (計4件)

1. 著者：Masumoto J, Yamazaki T, Ohta K, Nakayama J, Agematsu K  
題名：Interleukin-1 $\beta$  suppression in Nod2-defect Blau syndrome  
雑誌名：Arthritis and Rheumatism  
巻号年頁：60巻8号2009年2544-2545頁査読有
2. 著者：山崎和子, 山崎崇志, 増本純也, 鈴木彩子, 矢崎正英, 上松一永  
題名：自己炎症疾患としての家族性地中海熱  
雑誌名：臨床病理  
巻号年頁：57巻4号2009年371-381頁査読有
3. 著者：増本純也, 上松一永  
題名：今月の話題：自己炎症疾患  
雑誌名：Medical Practice  
巻号年頁：印刷中
4. 著者：増本純也,  
題名：最近の話題：自己炎症疾患  
雑誌名：Laboratory and Clinical Practice  
巻号年頁：27巻2号2009年90-92頁

## 2. 学会発表

1. 演者：増本純也, 自己炎症疾患と臨床検査, 第27回日本臨床化学会甲信越支部総会・第7回生物試料分析科学会甲信越支部総会, 妙高, 2009(招待講演)6/6/2009

## G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

本邦における家族性地中海熱患者の遺伝子異常と臨床像の検討

分担研究者

共同研究者 鈴木彩子\*、矢崎正英\*、山崎和子\*\*、上松一永\*\*、池田修一\*

\*信州大学医学部内科（脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）、

\*\*信州大学医学部小児科

**研究要旨** 家族性地中海熱(familial Mediterranean fever; FMF)は遺伝性周期熱に属する疾患で、反応性AAアミロイドーシスをきたし得る。本邦では従来稀と考えられていたが、近年遺伝子異常が確認された症例の報告が相次いでいる。今回我々は、本邦におけるFMFの特徴について検討した。本邦からの報告例、FMFに関する全国調査、及び自験例で、臨床的にFMFが疑われMEFV遺伝子検査にて異常が確認された計80症例について、臨床像と遺伝子変異型を調査した。発作時の症状の頻度は、発熱98.3%、胸膜炎61.2%、腹膜炎55.0%、関節痛27.5%であった。発症年齢は10歳未満が24%、10歳代が40%、20歳以降が36%であった。AAアミロイドーシスの合併は80例中1名のみであった。治療は、47名がcolchicineを内服しており、少なくとも40名で有効であった。MEFV遺伝子の変異型は、M694IとE148Qを含む症例が大部分であったが、L110Pを有する症例も32例あった。地中海地方で頻度の高い、M694V、M680I、V726Aは検出されなかった。正常対照群のアレル頻度は、L110P約4%、E148Q約25%、M694I0%であった。本邦のFMF患者は地中海地方の患者と比較し、臨床的には発症年齢がやや高いこと、腹膜炎症状の頻度が低いこと、colchicineの必要量が少ないこと、AAアミロイドーシスの合併が少ないこと、などの特徴があった。

**A. 研究目的**

家族性地中海熱(familial Mediterranean fever; FMF)は、地中海沿岸地方に多く見られる遺伝病で、発熱や胸腹膜炎・関節炎など漿膜炎症状の発作を周期的に繰り返す。繰り返す炎症のため、反応性AAアミロイドーシスを合併することが知られており、発作の抑制やアミロイドーシス進展の予防に、colchicine内服が有効とされている。本邦では従来稀と考えられていたが、近年遺伝子異常が判明した症例の報告が相次いでいる。しかし、本邦患者における臨床像は明らかになっていない。今回我々は、本邦におけるFMFの疫学や、遺伝子

異常と臨床症状の特徴について検討した。

**B. 研究方法**

1. 対象

原因不明の繰り返す発熱・胸腹部痛・関節痛などをきたし、FMFの原因遺伝子であるMEFV遺伝子検査にて異常が確認された、日本人患者80名について検討した。

2. 方法

FMFに関する全国調査で詳細が判明した58名(自験例39名、他施設から報告済みのもの13例を含む)、および論文発表症例22名の計80名について、臨床像と遺伝子異常について検討した。

全国調査については、2006年秋に、全国の内科・小児科系診療科を有する病院の計1850科を対象として、FMFに関するアンケート調査を施行した。一次アンケートでは、臨床的にFMFと診断された症例の有無、*MEFV*遺伝子の変異が確認された症例の有無、およびAAアミロイドーシス合併例の有無、について質問した。この調査で症例ありと回答した施設に対し、二次調査を施行した。FMFの臨床診断は、Tel-Hashomer criteriaに基づき行なった。遺伝子診断では、FMFでは70%がホモ接合体か複合ヘテロ接合体を示すが、残りの30%はヘテロ接合体のみでもう一方の変異が同定されないとされている。本研究では、ホモ接合体か複合ヘテロ接合体の症例をFMFと診断したが、これまで複数報告されているように、M694Iはヘテロ接合体のみでも発症することがあるため、これはFMFと診断することとした。また、頻度の高かった3つの変異について、その病的意義を検討するため、正常対照群(51名)でアレル頻度を求めた。

(倫理面への配慮)

本研究は、信州大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた。

### C. 研究結果

全国調査の一次アンケート結果を表1に示す。臨床的にFMFと診断された症例が131名、遺伝子変異が確認された症例が86名であった。この内二次調査で詳細が判明した58名と、その他論文発表症例22名の、合計80名での臨床像および遺伝子変異型についての要約を表2に示す。平均発症年齢は $17.3\pm 10.7$ 歳で、10歳代までの発症が多いが、30歳以降の発症も11.3%見られた。一方、平均診断年齢は $29.5\pm 13.7$ 歳で、発症から診断までの罹病期間は平均 $13.2\pm 11$ 年であった。男女比は33:47、また49名(61.3%)は家族歴が

見られなかった。症状の種類は、発熱が98.8%とほぼ必発、胸膜炎症状は61.2%、腹膜炎症状は55.0%、関節炎は27.5%、皮疹は10%であった。AAアミロイドーシスの合併は、一次アンケート調査にて131名中5例(3.8%)のみであり、詳細の判明した1例の*MEFV*遺伝子検査では、M694Iホモ接合体であった。なお、詳細を検討した80名の内5名がベーチェット病を合併していた。治療に関しては、47名がcolchicine (0.5-2.0mg/day)の内服を行っており、少なくとも40名(85.1%)で有効であった。投与量の判明した28名の内、26名は1.0mg/day以下であり、2.0mg/day以上を要する症例はなかった。

*MEFV*遺伝子検査の結果を表3に示す。大部分の患者がM694I(56名)またはE148Q(56名)を、少なくとも片方のアレルに含んでいた。また、L110Pという変異も32名で見られた。E84K、R202Q、P369S、R408Q、S503C、R761Hといった変異を有する症例も見られたが、M694I、E148Q、L110Pのいずれをも含まない症例は2例のみであった。なお、地中海地方で頻度の高い、M694V、M680I、V726Aは検出されなかった。

正常対照群(51名)のアレル頻度は、L110Pは0.039、E148Qは0.26、M694Iは0であった。一方、当科で遺伝子検査を行った患者(39名)では、L110P 0.31、E148Q 0.44、M694I 0.35であり、正常対照群と比し優位にアレル頻度は高かった(L110P、M694Iは $p<0.001$ 、E148Qは $P<0.02$ )。)

### D. 考察

今回の80症例の臨床像を地中海地方の患者の特徴と比較した。発作時の症状について、地中海地方ではほぼ必発とされる腹膜炎症状の頻度が、本邦患者では55%と異なっていた(表4)。発症年齢についてであるが、地中海地方では、半数は10歳未

満、90%は20歳以前に発症し、30歳以降の発症は5%未満と報告されているのに対し、本邦では発症年齢が高い傾向にあった。本邦では発症から診断までの期間が長く、医療現場における本症の認知度の低さも、その一因と考えられる。治療について、広く colchicine が用いられているが、地中海地方では 1.0-2.0mg/day が通常用量で、30%の患者は 2.0mg/day 以上を要するとの報告もある。我々の調査では、1.0mg/day 以下の用量で効果を得られる症例が殆どであり、地中海地域に比し相対的に少量の colchicine で発作をコントロールすることが可能であると考えられた。重大な合併症である反応性AAアミロイドーシスについて、地中海地方では民族による違いはあるものの、10-26%程度との報告がある。本邦では3.8%と低頻度であった。

MEFV 遺伝子について、コドン 694 の遺伝子変異の存在は症状を重症化させやすく、特に M694V は AA アミロイドーシス発症の危険因子の一つとされている。本邦では多くの患者が M694I を有していたが、ホモ接合体は5名(6.3%)のみで、殆どが他の比較的病的意義の少ないとされる変異との複合ヘテロ接合体や、M694I のヘテロ接合体単独であった。また今回調査を行った80名の中に、M694V を持つ患者は存在しなかった。本邦の FMF 患者が地中海地方の患者に比べ、発症年齢が高く、治療に要する colchicine の量が少なく、AA アミロイドーシスの合併が少ないといった特徴を持つ背景には、このような遺伝子変異型の違いも関与しているものと考えられる。

## E. 結論

本邦の FMF 患者は、遺伝子変異の種類や臨床像が地中海地方と異なり、AA アミ

ロイドーシスの合併頻度は少なかった。本邦でも FMF 患者が相当数存在すると考えられ、周期性発熱などの診療上念頭に置く必要がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Tsuchiya et al. Clinical and genetic features of familial Mediterranean fever in Japan. J Rheumatol. 2009;36:1671-6.

### 2. 学会発表

なし

## G. 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. 全国調査の結果

	Internal medicine	Pediatrics	Total
Departments surveyed	1338	512	1850
Response rate (%)	437(32.7)	264(51.6)	701(37.9)
Total number of FMF patients	86	45	131
Number of FMF patients determined by gene analysis	49	37	86
FMF patients with AA amyloidosis	4	1	5

表2. 80症例の臨床像

Age at onset (yr)						Sex	Clinical manifestations					
< 10	10-19	20-29	30-39	40-49	> 50	(males)	Fever	Pleuritis	Peritonitis	Arthritis	Erysipelas-like erythema	Amyloidosis
19	32	20	6	2	1	33	79	49	44	22	8	1
(23.8%)	(40.0%)	(25.0%)	(7.5%)	(2.5%)	(1.3%)	(41.3%)	(98.8%)	(61.2%)	(55.0%)	(27.5%)	(10.0%)	(1.3%)

表3. 80症例のMEFV遺伝子検査結果

MEFV mutation	patients
E148Q/M694I	20 (25.0%)
M694I/normal	14 (17.5%)
L110P/E148Q/M694I	14 (17.5%)
L110P/E148Q	9 (11.3%)
M694I/M694I	5 (6.3%)
L110P-E148Q/E148Q	4 (5.0%)
L110P/M694I	2 (2.5%)
E148Q/P369S/R408Q/S503C	2 (2.5%)
L110P-E148Q/L110P-E148Q	2 (2.5%)
R202Q/M694I	1 (1.3%)
E148Q/E148Q-R761H	1 (1.3%)
L110P/E148Q/P369S/R408Q	1 (1.3%)
E148Q/P369S/R408Q	1 (1.3%)
P369S/R408Q	1 (1.3%)
E148Q/R202Q	1 (1.3%)
E148Q/E148Q	1 (1.3%)
E84K/normal	1 (1.3%)

表4. 発作時の症状について、地域ごとの比較

	Japanese	Mediterranean populations			
	(80 cases)	Turks	Jews	Arabs	Armenians
Fever	98.8	93	100	100	100
Peritonitis	55.0	94	95	82	96
Pleuritis	61.3	31	40	43	87
Arthritis	27.5	47	77	37	37
Erysipelas-like erythema	10.0	21	46	3	8



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

iR-netを応用した家族性地中海熱の一次調査

研究分担者

古川 宏 独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センターリウマチ性疾患研究部流動研究員  
研究協力者

當間重人 独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センターリウマチ性疾患研究部長  
松井利浩 独立行政法人国立病院機構相模原病院リウマチ科医長

**研究要旨** 遺伝性自己炎症性疾患である家族性地中海熱（FMF）の本邦における診療実態調査を目的として、国立病院機構免疫異常ネットワーク支援システムリウマチ部門（iR-net）加盟施設を対象にして、FMF該当症例数に関するアンケート調査を行った。iR-net加盟19施設中17施設から回答を受け、FMF確実例3例と疑い例4例の症例数情報を得た。

**A. 研究目的**

遺伝性自己炎症性疾患である家族性地中海熱（FMF）の本邦における診療実態を明らかにすることを目的とする。

**B. 研究方法**

対象施設および診療科

本研究では全国の大学病院と内科、小児科を標榜する200床以上の病院を対象としている。一方、研究協力者 當間・松井らにより相模原病院で構築された国立病院機構免疫異常ネットワーク支援システムリウマチ部門（iR-net）には全国33施設が加盟し、5000例以上ものRA症例がデータベース（NinJa）に登録されてきた。そこで、パイロット研究として、iR-net加盟施設を対象として、FMF該当症例数に関するアンケート調査を行った。

具体的には、調査票（図1）に基づき、FMF確実例と疑い例それぞれにつき性別毎の症例数情報を収集した。

倫理面への配慮

本研究では、「疫学研究に関する倫理指針」を遵守し、研究対象者個人の尊厳と人権の尊重、個人情報の保護に配慮しながら研究を遂行した。本研究はFMF該当症例数に関するアンケート調査であり、個人の識別は不可能である。

**C. 研究結果**

iR-netに加盟している全国33施設中、膠原病内科・リウマチ内科をもつ21施設を調査対象にした。本研究の主任研究者・分担研究者の所属施設を除く19施設に対し、FMF該当症例数に関するアンケート調査を行った。19施設中17施設から回答を得た。うち4施設で確実例または疑い例の報告があり、残り13施設では症例がなかった。19施設におけるFMF症例の内訳は、確実例3例（男性2例女性1例）と疑い例4例（男性2例女性2例）であった。

**D. 考察**

iR-net加盟19施設中17施設から回答され、

FMF確実例3例と疑い例4例の報告を受けたが、国立病院機構を対象とした調査では、184施設中140施設から回答され、確実例8例と疑い例7例の報告を得ている。この回答率は極めて高いものであり、FMFのような希な疾患がiR-net加盟施設から多く報告されていることから、iR-netを用いた臨床研究は他の難治疾患研究にも応用可能と考えられる。

1997年に責任遺伝子MEFVが解明された後、FMF症例の報告が増加しており、以前予想されていた以上に本邦にはFMFが多いのではないかと考えられてきている。このことを本調査結果は裏付けていると思われる。今後の二次調査では、一次調査でFMF症例を有する施設を対象に、患者の情報に関する疫学調査を行う予定である。具体的には、患者の年齢、性、発症年齢、主症状、病型、遺伝子解析の有無（有の場合は変異型）、治療内容、治療反応性、予後などの情報を収集する。

## E. 結論

iR-net加盟19施設中17施設からアンケートの回答を受け、FMF確実例3例と疑い例4例の症例数情報を得た。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Diffuse chronic leptomeningitis with seropositive rheumatoid arthritis: report of a case successfully treated as rheumatoid leptomeningitis. Shimada K, Matsui T, Kawakami M, Hayakawa H, Futami H, Michishita K, Takaoka H, Ikenaka T, Komiya A, Nakayama H, Hagiwara F, Sugii S, Furukawa H, Ozawa Y, Tohma S. *Mod Rheumatol*. 2009; 19(5):556-62.

2. Role of 2B4-mediated signals in the pathogenesis of a murine hepatitis model independent of Fas and Valpha14 NKT cells. Furukawa H, Kitazawa H, Kaneko I, Matsubara M, Nose M, Ono M. *Immunology*. 2009; 128(1S):e151-8.

3. Involvement of a disintegrin and metalloproteinase 10 and 17 in shedding of tumor necrosis factor-alpha. Hikita A, Tanaka N, Yamane S, Ikeda Y, Furukawa H, Tohma S, Suzuki R, Tanaka S, Mitomi H, Fukui N. *Biochem Cell Biol*. 2009; 87(4):581-93.

4. Mast Cells Inhibit CD8+ T Cell-Mediated Rejection of a Malignant Fibrous Histiocytoma-Like Tumor: Involvement of Fas-Fas Ligand Axis. Furukawa H, Kitazawa H, Kaneko I, Kikuchi K, Tohma S, Nose M, Ono M *Am J Immunol*. 2009; 5 (3): 89-97,

5. Role of SLAM-associated protein in the pathogenesis of autoimmune diseases and immunological disorders. Furukawa H, Tohma S, Kitazawa H, Komori H, Nose M, Ono M. *Arch Immunol Ther Exp*. 2010; 58(1):37-44.

6. 膠原病の動物モデル 古川宏 *Clinical Neuroscience* 2010; 28(2):156-8.

### 2. 学会発表

ConA肝炎における2B4とSAP分子の役割  
古川宏 小野栄夫 第9回分子予防環境医学研究会2010年1月23日

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

図1

本邦における家族性地中海熱の実態調査  
有病者数全国一次調査用紙

記載年月日 2009年\_\_月\_\_日

家族性地中海熱確実例	1.なし	2.あり	男_____例
			女_____例

3.疑い例あり	男_____例
	女_____例

記入上の注意事項

- 1.貴診療科における過去1年間（2008年7月1日～2009年6月31日）の上記疾患受診患者についてご記入ください。
- 2.全国有病患者数の総計を行いますので、該当患者のない場合でも「1.なし」に○をつけ、ご返信下さい。
- 3.後日、各症例について第2次調査を行いますのでご協力下さい。

2009年 月 日までにご返送いただければ幸いです

記載者：ご芳名  
ご所属

ご連絡先  
住所 〒  
電話番号  
FAX番号

# 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

## 分担研究報告書

### 家族性地中海熱患者における肝障害

研究分担者 石橋大海 国立病院機構長崎医療センター臨床研究センター 臨床研究センター長

**研究要旨** 家族性地中海熱（FMF）は周期性発熱、漿膜炎（腹膜炎、胸膜炎）を特徴とする遺伝性自己炎症疾患であり、肝障害については、肝アミロイドーシスの報告はみられるが、肝炎の報告は極めて少ない。我々は、軽症の急性肝炎様の肝障害を呈したFMF症例を経験した。肝組織では、肝細胞の小さな巣状壊死が散在し、その周辺にはリンパ球、好中球、単球の浸潤がみられたが、慢性肝炎や胆管破壊像はみられなかった。本症例の肝障害の機序としては、*MEFV*遺伝子変異に伴い炎症性細胞による炎症性サイトカインやケモカインの産生に自己制御がきかずに過剰産生を来とし、その結果、炎症性細胞が肝臓内に浸潤して自己炎症が生じた結果、肝炎が生じた可能性が考えられた。

#### A. 研究目的

家族性地中海熱（FMF）は周期性発熱、漿膜炎（腹膜炎、胸膜炎）を特徴とする遺伝性自己炎症疾患である。肝障害については、肝アミロイドーシスの報告はみられるが、肝炎の報告は極めて少ない。我々は、急性肝炎様の経過をとった症例を経験したので、本疾患に伴う肝障害について解析を行った。

#### B. 研究方法

経験した症例について、原因不明の急性肝炎として鑑別診断を行った。FMFの遺伝子診断に関しては、FMFの責任遺伝子である*MEFV*遺伝子の全エクソンのシーケンスを行った。

（倫理面への配慮）

肝障害の検索は診療範囲内であったが、FMFに関しての患者の遺伝子診断は、患者からインフォームド・コンセントを得て、実施した。（長崎医療センター 倫理審査委員会承認番号21003 家族性地中海熱の遺伝子診断）。

#### C. 研究結果

自験例は42歳の女性。主訴は発熱。20歳時より膝関節腫痛（関節水腫）、発熱を認めていた。32歳時、抗核抗体陽性、低補体血症を認めSLEが疑われステロイド療法が開始された。35歳時、当科を受診した。ステロイド療法（プレドニゾロン15mg/day）にもかかわらず、発熱、周期的な関節水腫が持続していた。発熱は月に1～2回の頻度で出現し、4～5日持続し解熱していた。発熱には胸痛を伴うことが多く、胸部CTに加え各種感染症のチェックを行ったが感染巣は不明であった。病歴を詳細に聴取すると20歳時より生理痛の増強、周期的な腹痛があり、FMFが疑われたため精査のため入院した。検査所見では、CRPは2.54mg/dlと上昇を認めた。抗核抗体640倍（centromere pattern）、軽度の低補体血症（CH50 26.7 IU/ml）、唾液、涙液の分泌低下、シアログラフィーにてapple tree signを認めたことより、シェーグレン症候群の確定診断に至った。また、FMFの責任遺伝子である*MEFV*遺伝子の全エクソンのシーケンスを行

った結果、エクソン 10 に M694I の遺伝子変異 (homozygote) を認めた。以上の結果より、シェーグレン症候群を合併した FMF と診断し<sup>7)</sup>、コルヒチン (1.0mg/day) を開始した。その後、発熱をふくめたすべての症状は改善し、CRP、SAA 上昇などの炎症所見は正常化した(図 2)。

興味深いことに、本症例は、FMF と診断する前に高熱と共に肝機能異常 (AST 347 IU/ml, ALT 418 IU/ml) を認めた。腹腔鏡下の観察では、腹膜には滲出液、腹膜癒着など腹膜炎の所見なく、肝表面も正常であったが、肝生検像では、肝小葉内に好中球を初めとする炎症細胞の浸潤とそれに伴う肝細胞の壊死を認めた (図 3)。

#### D. 考察

FMF は周期性発熱、漿膜炎 (腹膜炎、胸膜炎) を特徴とする世界で最も患者が多い遺伝性自己炎症疾患である。ほとんどの症例でみられる発熱は、38~39 °C の高熱で数日間持続し、自然に解熱する。発熱は、しばしば漿膜炎に由来する胸痛、腹痛を伴う。また関節炎 (通常、単関節炎で膝関節に認めることが多い) や、強い生理痛、下肢の丹毒様の紅斑などを認めることもある。しかし、肝障害についての報告は極めて少ない。

本症例の肝障害は臨床像、肝組織像とも軽症の急性肝炎の像であったが、A型、B型、C型肝炎、EBV、CMV等のウイルス感染もなく、自己免疫性肝炎の所見も認められなかった。肝障害は病態の改善とともに無治療で改善し、FMFに伴う肝障害と判断した。

FMF症例に伴った肝障害として肝アミロイドーシスが報告されている。しかし、本症例では、諸検査、肝組織像から否定された。

本症例はシェーグレン症候群 (SS) を併発していたため、それに伴う肝障害の可能性も考える必要がある。SSに伴う肝障害としては、

原発性胆汁性肝硬変、自己免疫性肝炎、原発性硬化性胆管炎やB型肝炎、C型肝炎が報告されている。これらの疾患も諸検査で否定された。

本症例では、血中炎症性サイトカインやケモカインが高値を呈していた。これらのことから、本症例の肝障害の機序としては、*MEFV* 遺伝子変異に伴い、炎症細胞に自己制御が働かず、これらの炎症性サイトカインやケモカインの過剰産生を来し、その結果、炎症性細胞が肝臓内に浸潤して自己炎症が生じた結果、肝炎が発症した可能性が考えられた。

#### E. 結論

急性肝炎様の肝障害を呈したFMF症例を経験した。本症例の肝障害は、*MEFV* 遺伝子変異に伴い、炎症細胞に自己制御がきかず炎症性サイトカインやケモカインの産生が増強し、その結果、好中球を初めとする炎症細胞の浸潤を来たして自己炎症が生じた結果、肝炎が生じた可能性が考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Acute hepatitis in a patient with familial Mediterranean fever. Migita K, Abiru S, Tanaka M, Ito M, Miyashita T, Maeda Y, Koga T, Nakamura M, Komori A, Yatsushashi H, Ida H, Eguchi K, Hirayama K, Yasunami M, Ishibashi H. *Liver Int.* 2008 Jan;28(1):140-2.

##### 2. 学会発表

1) 右田清志, 阿比留正剛, 中村稔, 伊東正博, 石橋大海, 宮下賜一郎, 田中基嗣, 大角光彦, 植木幸孝, 安波道郎, 江口勝美. 原因不明の肝機能障害を認めた家族性地中海熱とシェーグレン症候群の合併例. 第33回九州リウマチ学会 大分 2007. 3. 10-11.

**G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

FMF症例の遺伝子解析と変異型と臨床像との関連性解明

研究分担者 安波 道郎 長崎大学・熱帯医学研究所 免疫遺伝学分野 教授

**研究要旨** 家族性地中海熱家族性地中海熱の原因遺伝子である*MEFV*遺伝子座の10個のエキソンを含むゲノムDNAの塩基配列を決定する実験条件を設定し、家族性地中海熱の確診例、疑診例についてアミノ酸配列の変化を伴う塩基置換の有無を検討した。本疾患はメンデル性劣性の遺伝形質とされているが、遺伝子の構造異常についてヘテロ接合の症例が見いだされ、その発症メカニズムに興味を持たれた。

**A. 研究目的**

*MEFV*遺伝子座の10個のエキソンを含むゲノムDNAの塩基配列を決定することで家族性地中海熱の遺伝子診断法を確立し、本邦での本疾患の実態調査の技術基盤を整備するとともに、変異の型と臨床像の間に関連がみられるかを探り、発病機構の理解を深める。

**B. 研究方法**

*MEFV*遺伝子座の①exon 1を含む458 bp、②exon 2を含む733 bp、③exon 3と4を含む1014 bp、④exon 5と6を含む828 bp、⑤exon 7から10を含む1570 bpの5領域をPCR法により増幅し、直接塩基配列決定により、全コード領域の構造を解析する実験条件を設定した。家族性地中海熱(FMF)と臨床的に診断された4症例について適用した。また炎症関連疾患での本遺伝子の関与を考慮して慢性関節リウマチ(RA)患者22症例についても同様に検索した。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析は、患者の同意の下に施行した。

**C. 研究結果**

FMF症例のうち、1例は典型的なM694Iのホモ接合体であった。別の症例では、最近本邦で報告されたE84K変異についてヘテロ接合であり、また他にはコード領域の構造異常は見いだされなかった。RA患者の中に、既報のL110P、E148Q、P369S、R408Qに加えて新たな変異としてS503Cを見いだした。

**D. 考察**

FMFはメンデル性劣性の遺伝形質とされているが、*SAAI*遺伝子など重症度を規定する修飾遺伝子の存在や、民族によって浸透度が異なるなどの現象が知られていることから、*MEFV*遺伝子と相俟って発症を規定する要因の存在が推測される。

またRAやベーチェット病においては *MEFV* 遺伝子多型が増悪因子と考えられおり、今後、変異あるいは多型のアリル毎に炎症反応に及ぼす効果の相違を評価することで「自己炎症性疾患」の病態への理解が得られるものと期待できる。

## E. 結論

FMFの原因とされる *MEFV* 遺伝子の分子診断法を確立し、本疾患の実態調査の技術基盤を整備した。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

(該当なし)

### 2. 学会発表

(該当なし)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

(該当なし)

### 2. 実用新案登録

(該当なし)

### 3. その他

(該当なし)



## 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

### 分担研究報告書

#### 全国不明熱患者の遺伝子解析結果と情報収集のための全国規模組織の確立

分担研究者：井田 弘明（長崎大学病院第一内科・講師）

#### 研究要旨

本研究では、不明熱として相談を受けた施設の症例の解析を行った。症例は各施設から不明熱として紹介された 158 例(男性 77 例、女性 81 例)。病歴の検討、および同意が取れた症例は、MEFV、TNFRSF1A 遺伝子検索を行った。142 例の遺伝子検索で、MEFV 変異は 61 例にみられ、8 例は家族性地中海熱であった。TNFRSF1A 遺伝子のエクソン 2,3,4 の突然変異は 5 例(T61I ; 4 例、C88Y ; 1 例)にみられた。

全国規模で自己炎症疾患研究会を設立し、不明熱症例を相談する受け皿作りを行ってきた。平成 21 年度も第二回自己炎症疾患研究会を 7 月 10 日に東京で開催した。

#### A. 研究目的

家族性地中海熱は、本邦でもその存在が確認されて以来、報告が増え、今や不明熱症例の鑑別診断としてかかせない疾患となっている。本研究では、全国の施設から不明熱として相談を受けた症例の解析を行い、MEFV 遺伝子変異の存在を検討することによって、家族性地中海熱の診断をつけることを目的とした。さらに、全国規模で自己炎症疾患研究会をひらくことで、不明熱症例を相談する受け皿作りと家族性地中海熱などの自己炎症症候群の啓蒙活動を行うことを目的とした。

#### B. 研究方法

##### 1. 不明熱症例の遺伝子解析

得られた血液から genomic DNA を分離、MEFV (exon 2, 10)、TNFRSF1A (exon 2, 3, 4)を PCR で増幅後、シーケンスを行っ

た(M694I, E148Q, P369S, R408Q, L110P の変異を検索した)。

MEFV 遺伝子解析は、長崎医療センター 右田清志先生にお願いした。

(倫理面への配慮)

全ての試料は書面にてインフォームドコンセントを得て収集された試料である。

##### 2. 自己炎症疾患研究会の開催

平成 20 年 7 月 10 日に第 29 回日本炎症・再生医学会(都市センターホテル)で自己炎症疾患研究会を設立した。今年度は、学会と独立して平成 21 年 7 月 10 日に新宿 NS ビルで開催した。

#### C. 研究結果

##### 1. 不明熱症例の遺伝子解析

全国の施設から相談を受けた症例を解析した。下図は、全国の施設をプロット

したものである。

全国の施設から紹介された不明熱患者  
158例の臨床的・遺伝学的検討

Cases 158  
Age 3-74  
Sex (M:F) 77:81



解析結果を以下に示す。

Gene data (n=142)  
TNFRSF1A ; exon 2, 3, 4  
mutation (+) 5 cases (T61I; 4 cases, C88Y; 1 case)  
MEFV; mutation (+) 61 cases (FMF; 8 cases)

E148Q	M694I	P369S	R408Q	L110P	case
E/Q	M/I	P/P	R/R	L/L	4
E/E	I/I	P/P	R/R	L/L	1
E/E	M/I	P/P	R/R	L/L	1
Q/Q	M/M	P/P	R/R	L/P	1
Q/Q	M/M	P/S	R/Q	L/L	1
Q/Q	M/M	P/P	R/R	L/L	1
E/Q	M/M	P/P	R/R	L/L	25
E/Q	M/M	P/P	R/R	L/P	18
E/Q	M/M	P/S	R/Q	L/L	3
E/Q	M/M	P/S	R/R	L/L	1
E/E	M/M	P/S	R/Q	L/L	5
Normal					
E/E	M/M	P/P	R/R	L/L	81

遺伝子多型もあるが、142 症例中 61 例に遺伝子変異がみられた。M694I と E148Q を中心にして家族性地中海熱の遺伝子診断を行い、8 例を確実例とした。

## 2. 自己炎症疾患研究会の開催

自己炎症疾患研究会は、平成 20 年 7 月 10 日に設立され、年 1 回会合を開いている。その目的を以下に記述する。「本研究会は、内科・小児科・皮膚科などの臨床家と基礎医学の研究者を中心に、本邦における自己炎症疾患の疫学、臨床像、定義、病因、治療法などを検討することを目的とする。自己炎症疾患を疑った場合、どのようなプロセスで診断、鑑別、治療するのか、ガイドラインを作成するとともに、本邦の自己炎症疾患の現状を把握し、迅速な診断と的確な治療が行えるように、研究会で議論する。そして、最終的には、それらの情報が自己炎症疾患患者へ還元できることを最大の目的とする。」

平成 21 年度の自己炎症疾患研究会のお知らせを以下に記載する。

『第 2 回自己炎症疾患研究会のお知らせ  
平成 21 年 7 月 10 日午後 2 時から 4 時  
新宿 NS ビル (西ブロック 306 号室; Tel 03-3342-4920 ; 次ページの地図参照)

入場無料

自己炎症疾患研究会を今年から日本炎症再生医学会とは独立して開催いたします。今年、代表的な自己炎症性疾患について一線で臨床、研究をされておられる先生方にお話し頂きます。基礎的な観点から信州大学の増本先生、さらに最近新しい自己炎症症候群であることが判明した中条-西村症候群について和歌山県立医科大学金澤先生にお話しいただきます。最後に今後の会のあり方のなかで、1) 医師、患者さんに有用な情報提供をできるようホームページの開設、2) 患者登録、の 2 点を中心に話し合いを行う予定です。奮ってご参加ください。

発起人 井田弘明 (長崎大学 第一内科)、  
西小森隆太 (京都大学 小児科)

## 研究会プログラム

### I. 発起人挨拶

### II. 演題 自己炎症疾患の最新の話題

#### 1. 自己炎症疾患におけるインフラマソームの役割

増本純也 (信州大学 病理組織学)

#### 2. 本邦における家族性地中海熱の特徴

上松一永 (信州大学 感染防御学)

#### 3. 高 Ig D 症候群の臨床的な特徴について

今川智之 (横浜市立大学 小児科)

#### 4. TRAPS の診断と治療

楠原浩一 (産業医科大学 小児科)

#### 5. CAPS でみられるヒスタミン非依存性蕁麻疹

神戸直智 (千葉大学 皮膚科)

#### 6. ブラウ症候群/若年性サルコイドーシスの臨床像と NOD2 遺伝子型との関係について

岡藤郁夫(神戸市立医療センター 中央市民病院小児科)

7. 家族性日本熱(中條-西村症候群): 凍瘡様皮疹と限局性脂肪萎縮を伴う日本固有の遺伝性周期熱症候群

金澤伸雄 (和歌山県立医科大学 皮膚科)

III. 今後の会のあり方について 』

7名の演者の講演と活発な議論が展開された。

#### D. 考察

全国施設から158例の不明熱症例の相談があり、142例の遺伝子解析を行った。MEFV遺伝子変異は多型が多く、診断に苦慮するが、8例を確定診断できた。ただ、症例によっては、臨床的に家族性地中海熱に間違いはないが、遺伝子変異がない、あるいは、日本人に多い多型のみである症例も存在し、早急な診断基準の設定が望まれた。

家族性地中海熱などの自己炎症症候群は、疾患概念が提唱されて10年余りしかたっておらず、新しい分野である。そのため、一般臨床家の認識まだ低く、啓蒙していく必要がある。そのためには、自己炎症疾患研究会の活動を通じて、これらの疾患がまれではないことを浸透させていく必要がある。今後、ホームページの設立、苦慮する症例の相談窓口の設定などを行っていききたい。

#### E. 結論

不明熱症例142例の遺伝子検索で、MEFV変異は61例にみられ、8例は家族性地中海熱であった。

平成21年7月10日に第二回自己炎症疾患研究会を東京で開催した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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 Sjogren's syndrome with articular manifestations by anticyclic citrullinated peptide antibodies. J Rheumatol 36 (1): 113-115, 2009.

2. Sakamoto J, Origuchi T, Okita M, Nakano J, Kato K, Yoshimura T, Izumi S, Komori T, Nakamura H, Ida H, Kawakami A, Eguchi K: Immobilization-induced cartilage degeneration mediated through expression of hypoxia-inducible factor-1alpha, vascular endothelial growth factor, and chondromodulin-I. Connect Tissue Res 50 (1): 37-45, 2009.

3. 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 19 (3): 245-252, 2009.

4. 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.

5. 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.
6. Nakamura H, Kamiya-Matsumoto K, Kawakami A, Ida H, Hayashi T, Sato S, Kamihira S, Eguchi K: A case of cold agglutinin disease in the course of treatment for polymyalgia rheumatica. *Mod Rheumatol* 19 (4): 427-430, 2009.
  7. Nakamura H, Kawakami A, Hayashi T, Nakamura T, Iwamoto N, Yamasaki S, Ida H, Eguchi K: Low prevalence of ectopic germinal centre formation in patients with HTLV-I-associated Sjogren's syndrome. *Rheumatology* 48 (7): 854-855, 2009.
  8. Nishiura Y, Nakamura T, Fukushima N, Nakamura H, Ida H, Aramaki T, Eguchi K: Disulfide-mediated apoptosis of human T-lymphotrophic virus type-I (HTLV-I)-infected cells in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Antivir Ther* 14 (4): 533-542, 2009.
  9. 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.
  10. 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 magnetic resonance imaging of the wrists and finger joints and serologic autoantibodies. *Arthritis Rheum* 61 (6): 772-778, 2009.
  11. 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* 60 (1-3): 161-164, 2009.
  12. Fujikawa K, Kawakami A, Kaji K, Fujimoto M, Kawashiri S, Iwamoto N, Aramaki T, Ichinose K, Tamai M, Kamachi M, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Ishimoto H, Mukae H, Kuwana M, Kohno S, Takehara K, Sato S, Eguchi K: Association of distinct clinical subsets with myositis-specific autoantibodies towards anti-155/140-kDa polypeptides, anti-140-kDa polypeptides, and anti-aminoacyl tRNA synthetases in Japanese patients with dermatomyositis: a single-centre, cross-sectional study. *Scand J Rheumatol* 38 (4): 263-267, 2009.
  13. Nakamura H, Kita J, Kawakami A, Yamasaki S, Ida H, Sakamoto N, Furusu A, Eguchi K: Multiple bone fracture due to Fanconi's syndrome in primary Sjogren's syndrome complicated with organizing pneumonia. *Rheumatol Int* 30 (2): 265-267, 2009.
  14. 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