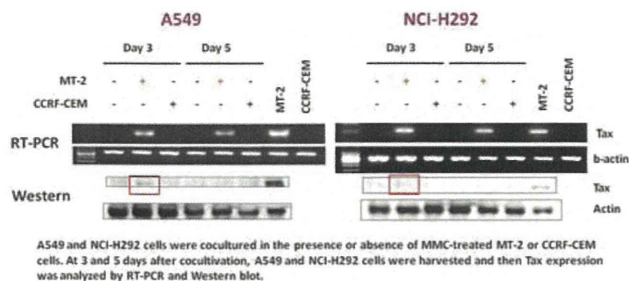
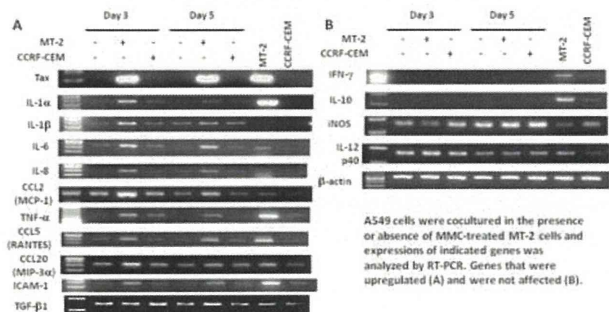


HTLV-1の肺胞上皮(A549)、気道上皮(NCI-H292)への感染



HTLV-1の感染に伴ってこれらの上皮細胞からのサイトカイン産生がどう変化するかを検討した結果を以下に示す。HTLV-1が感染し、*tax*が発現した結果、多くのサイトカイン、ケモカインの産生が亢進した(A)。一方、変化を認めないサイトカイン、ケモカインも存在した(B)。

Induction of mRNA expression of pro-inflammatory cytokines, chemokines, and cell adhesion molecules in A549 cells infected with HTLV-1



基礎的結果のまとめを以下に示す。

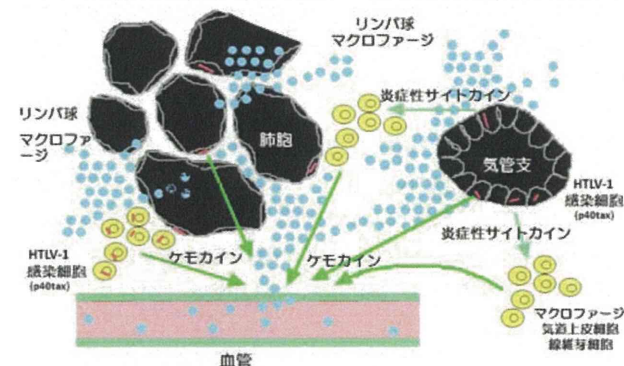
- ⑤HTLV-1が肺胞上皮細胞、および気道上皮細胞に感染しうることは明らかに示した。またHTLV-1の感染により、これらの細胞から様々なサイトカインが放出されることも明らかになった。

D. 考察

HTLV-1の感染により、様々な肺病変を呈する。これにはHTLV-1感染そのものによる肺病変はもとより、HTLV-1感染に伴って免疫抑制状態になることに起因する、様々な呼吸器感染症(*Pneumocystis jirovecii*, Cytomegalovirus)がある。また一般的な疾患である市中肺炎に関して、HTLV-1のキャリアか否かではその臨床像が異なる

可能性が示唆されている。ただし重要なのは、HTLV-1がどのような機序で肺病変を形成するかである。これを明らかにするためには、HTLV-1キャリアでかつ肺病変を示している症例を集積し、さらに気管支肺胞洗浄液を用いた臨床的解析と、*in vitro*での実験系との両面からHTLV-1の関与を明らかにする必要がある。現時点までに得られたpreliminary dataでは、間質性肺炎型と気道病変型では、サイトカインの発現プロファイルが大きく異なっていることが示されている。ウイルス感染そのものにより肺病変を呈するという事実は、今後、原因が不明な疾患(たとえば特発性間質性肺炎、びまん性汎細気管支炎)などの病態解明に応用できる可能性がある。これまでに明らかにできた事実をまとめて以下に図示する。

HTLV-1関連肺疾患(胞隔炎、細気管支炎)の発症病態



E. 結論

HTLV-1感染者の肺病変はきわめて多彩であることが明らかになった。今後その病態に関して詳細に検討予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Kohno S, Niki Y, Kadota JI, Yanagihara K, Kaku M, Watanabe A, Aoki N, Hori S, Fujita J, Tanigawara Y. Clinical dose findings of sitafloxacin treatment: pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis of two clinical trial results for community-acquired respiratory tract infections. *J Infect Chemother.* Epub 2013.

2. Higa F, Tateyama M, Tasato D, Karimata Y, Nakamura H, Miyagi K, Haranaga S, Hirata T, Hokama A, Cash HL, Toma H, Fujita J. Imported malaria cases in okinawa prefecture, Japan. *Jpn J Infect Dis*. 2013; 66(1): 32-5.
3. Fujita J, Haranaga S, Higa F, Hokama A. Gravity-dependent opacity in pure influenza viral pneumonia. *Intern Med*. 2013; 52(3): 411-2.
4. Fujita J, Higa F, Hokama A, L Cash H. Evaluation of lung volume in patients with community-acquired pneumonia. *Intern Med*. 2013; 52(2): 293-4.
5. Fujita J, Tohyama M, Haranaga S, Cash HL, Higa F, Tateyama M. Hamman-Rich syndrome revisited: how to avoid misdiagnosis. *Influenza Other Respi Viruses*. 2013; 7(1): 4-5.
6. Sunagawa S, Higa F, Cash HL, Tateyama M, Uno T, Fujita J. Single-dose inhaled laninamivir: registered in Japan and its potential role in control of influenza epidemics. *Influenza Other Respi Viruses*. 2013; 7(1): 1-3.
7. Ihama Y, Hokama A, Hibiya K, Kishimoto K, Nakamoto M, Hirata T, Kinjo N, Cash HL, Higa F, Tateyama M, Kinjo F, Fujita J. Diagnosis of intestinal tuberculosis using a monoclonal antibody to *Mycobacterium tuberculosis*. *World J Gastroenterol*. 2012 21; 18(47): 6974-80.
8. Haroon A, Higa F, Fujita J, Watanabe A, Aoki N, Niki Y, Kadota J, Yanagihara K, Kaku M, Hori S, Cash HL, Kohno S. Pulmonary computed tomography findings in 39 cases of *Streptococcus pneumoniae* pneumonia. *Intern Med*. 2012; 51(24): 3343-9.
9. Fujita J, Niki Y, Kadota JI, Yanagihara K, Kaku M, Watanabe A, Aoki N, Hori S, Tanigawara Y, Cash HL, Kohno S. Clinical and bacteriological efficacies of sitafloxacin against community-acquired pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae*: nested cohort within a multicenter clinical trial. *J Infect Chemother*. Epub 2012.
10. Hibiya K, Tateyama M, Niimi M, Teruya H, Karimata Y, Hirai J, Tokeshi Y, Haranaga S, Tasato D, Nakamura H, Ihama Y, Haroon A, L Cash H, Higa F, Hokama A, Ogawa K, Fujita J. Acquired Immune-deficiency Syndrome with Focal Onset of Mycobacterium avium Infection Displaying a Histological/Genetic Pattern of Disseminated Mycobacteria. *Intern Med*. 2012; 51(21): 3089-94.
11. Hoshino K, Arakaki S, Shibata D, Maeshiro T, Hokama A, Kinjo F, Shiraishi M, Nishimaki T, Fujita J. Tuberculous lymphadenopathy mimicking pancreatic neoplasm. *Case Report Med*. 2012; 5792-97.
12. Hokama A, Ohira T, Kishimoto K, Kinjo F, Fujita J. Impending megacolon: small bowel distension as a predictor of toxic megacolon in ulcerative colitis. *Intern Emerg Med*. 2012; 7(5): 487-8.
13. Sunagawa S, Higa F, Nakamura H, Tasato D, Haranaga S, Yara S, Tateyama M, Uno T, Fujita J. [Clinical features of diabetic patients with pulmonary tuberculosis admitted to a university hospital]. *Kekkaku*. 2012; 87(6): 453-9.
14. Iha Y, Higa F, Sunagawa S, Naka M, Cash HL, Miyagi K, Haranaga S, Tateyama M, Uno T, Fujita J. Effect of climatic conditions on epidemic patterns of influenza in Okinawa, Japan, during the pandemic of 2009: surveillance of rapid antigen test results. *Jpn J Infect Dis*. 2012; 65(4): 295-300.
15. Ogawa K, Takahashi K, Asato Y, Yamamoto Y, Taira K, Matori S, Iraha S, Yagi N, Yogi A, Haranaga S, Fujita J, Uezato H, Murayama S. Treatment and prognosis of angiosarcoma of the scalp and face: a retrospective analysis of 48 patients. *Br J Radiol*. 2012; 85(1019): e1127-33. doi: 10.1259/bjr/31655219.
16. Fujita J, Cash HL. Long-term combination treatment of azithromycin with other macro-

- lides: a new era. *Intern Med.* 2012; 51(11): 1289-91.
17. Fujita J. [Programs for continuing medical education: B session; 8. Pneumonia and its radiological findings]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* 2012; 101(3): 748-53.
 18. Hokama A, Kishimoto K, Ihama Y, Kobashigawa C, Nakamoto M, Hirata T, Kinjo N, Higa F, Tateyama M, Kinjo F, Iseki K, Kato S, Fujita J. Endoscopic and radiographic features of gastrointestinal involvement in vasculitis. *World J Gastrointest Endosc.* 2012; 4(3): 50-6.
 19. Fujita J, Higa H, Azuma M, Kin M, Kakazu K, Toume M, Nakazato I, Cash HL, Higa F, Tateyama M, Tsutsumi Y, Ohtsuki Y. Immunohistochemical findings of an autopsied lung specimen from a patient with pandemic influenza (A/H1N1pdm) virus infection. *Intern Med.* 2012; 51(5): 507-12.
 20. Higa F, Koide M, Haroon A, Haranaga S, Yamashiro T, Tateyama M, Fujita J. Legionella pneumophila contamination in a steam towel warmer in a hospital setting. *J Hosp Infect.* 2012; 80(3): 259-61.
 21. Yanagihara K, Araki N, Watanabe S, Kinebuchi T, Kaku M, Maesaki S, Yamaguchi K, Matsumoto T, Mikamo H, Takesue Y, Kadota J, Fujita J, Iwatsuki K, Hino H, Kaneko T, Asagoe K, Ikeda M, Yasuoka A, Kohno S. Antimicrobial susceptibility and molecular characteristics of 857 methicillin-resistant Staphylococcus aureus isolates from 16 medical centers in Japan (2008-2009): nationwide survey of community-acquired and nosocomial MRSA. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012; 72(3): 253-7.
 22. Hibiya K, Shigeto E, Iida K, Kaibai M, Higa F, Tateyama M, Fujita J. Distribution of mycobacterial antigen based on differences of histological characteristics in pulmonary Mycobacterium avium infectious diseases--consideration of the extent of surgical resection from the pathological standpoint. *Pathol Res Pract.* 2012; 208(1): 53-8.
 23. Kinjo T, Taniguchi H, Kushima R, Sekine S, Oda I, Saka M, Gotoda T, Kinjo F, Fujita J, Shimoda T. Histologic and immunohistochemical analyses of α -fetoprotein-producing cancer of the stomach. *Am J Surg Pathol.* 2012; 36(1): 56-65.
 24. Higa F, Tateyama M, Tomishima M, Mukatake S, Yamashiro T, Owan T, Haranaga S, Fujita J. Role of neuraminidase inhibitor chemoprophylaxis in controlling nosocomial influenza: an observational study. *Influenza Other Respi Viruses.* 2012; 6(4): 299-303.
 25. Awazawa R, Yamamoto Y, Mine Y, Nakamura I, Kishimoto K, Kinjo F, Hagiwara K, Fujita J, Uezato H, Takahashi K. Systemic lupus erythematosus complicated with protein-losing enteropathy: a case report and review of the published works. *J Dermatol.* 2012; 39(5): 454-61.
 26. Haroon A, Koide M, Higa F, Tateyama M, Fujita J. Identification of Legionella pneumophila serogroups and other Legionella species by mip gene sequencing. *J Infect Chemother.* 2012; 18(2): 276-81.
 27. 屋良さとみ, 山里代利子, 熱海恵理子, 玉寄真紀, 藤田次郎. 気道感染症 HTLV-1 関連気管支病変. *日本胸部臨床.* 2012; 71: S132-S138.
 28. 平田哲生, 藤田次郎. 糞線虫過剰感染症候群内科. 2012; 109(6): 1437-1438.
2. 学会発表
 1. 比嘉 太, 前城達次, 健山正男, 藤田次郎. ウイルス感染症. 第 86 回日本感染症学会総会. 2012.
 - 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

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

HTLV-1 感染に関連する非 ATL 非 HAM 希少疾患の実態把握と病態解明（皮膚疾患）

研究分担者 瀬戸山 充
宮崎大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学分野 教授

研究協力者 天野 正宏
宮崎大学医学部 附属病院 准教授
研究協力者 前久保 理恵
宮崎大学医学部 附属病院 助教

研究要旨：

種々の疾患における臨床所見や治療反応などが、HTLV-1 キャリア陽性患者と陰性患者において異なるか否かについて、症例対照研究を行う。

A. 研究目的

湿疹皮膚炎群、薬疹、膠原病、乾癬などにおいて、HTLV-1 キャリア患者と抗 HTLV-1 抗体陰性患者の間に臨床所見や治療反応性などの相違があるか否かを検討する。

B. 研究方法

2012 年 4 月 1 日～11 月 15 日に宮崎大学病院皮膚科を受診した患者のうち、湿疹皮膚炎群、薬疹、膠原病、乾癬などが疑われる患者で、同意を得られた者 77 人について、抗 HTLV-1 抗体陽性率、性別、年齢、確定診断名について集計を行った。

（倫理面への配慮）

なお、本研究の内容は「疫学研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省）に基づき、宮崎大学倫理審査委員会により倫理審査をうけ承認されている。患者への説明と同意取得を行った。

C. 研究結果

2012 年 4 月 1 日～11 月 15 日に宮崎大学病院皮膚科を受診し、湿疹皮膚炎群、薬疹、膠原病、乾癬などが疑われ、検体採取の同意が得られた患者数は、77 名で男性は 50 人、女性は 27 人であった。

抗 HTLV-1 抗体陽性患者は 9 人で陽性率は 11.7% であった。そのうちすでに ATLL を発症していたものが 3 人で、HTLV-1 キャリアは 6 人（7.8%）で

あった。男女比は、抗 HTLV-1 抗体患者が 3.5:1、陰性患者が 1.7:1 といずれも男性が多い傾向であった。年齢は、抗 HTLV-1 抗体陽性患者が 56～74 歳（平均 65 歳）、抗 HTLV-1 抗体陰性患者が 17～87 歳（平均 57 歳）であった。抗 HTLV-1 抗体陽性患者の受診の契機となった疾患の内訳は、ATLL 特異疹が 3 人、内因性皮膚症が 2 人、薬疹が 1 人、多形滲出性紅斑（マイコプラズマ感染）が 1 人、円形脱毛症が 1 人であった。

D. 考察

以前、当科における抗 HTLV-1 抗体陽性率を検討したところ、2010～2012 年の 2 年間に当科受診した患者のうち抗 HTLV-1 抗体検査を施行した 272 人について陽性患者数は 69 人で陽性率は 25.4% であった。またキャリア患者において薬疹、湿疹・皮膚炎、紅皮症の占める割合が高いというデータが得られたため、今回の検討では、そうした症例を選別して検討を行ったが、陽性率は 11.7% と以前のデータより低かった。この差異については、症例数が少ないことや、症例を選別する際に何らかのバイアスがかかった可能性が考えられ、今後、更なる症例の集積と検討が必要であると考えた。抗 HTLV-1 抗体患者と陰性患者における男女比は、陽性患者でより男性の割合が高い傾向がみられたが、症例数が少ないため有意とは言えず、更なる症例の集積が必要である。

E. 結論

HTLV-1 は、CD4 陽性細胞に限らずランゲルハンス細胞、ケラチノサイト、血管内皮細胞にも感染することが分かっている。湿疹皮膚炎群、蕁麻疹、膠原病、乾癬などの疾患群ではいずれもこれらの細胞との関わりがみられる病態であり、HTLV-1 が感染した場合、感染細胞の機能失調、免疫のターゲットとなり得ることなどを考慮すると興味深い。今後もこれらの疾患群の症例を集積し、HTLV-1 キャリア患者と抗 HTLV-1 抗体陰性患者の間に臨床所見や治療反応性などの相違があるか否かを検討していきたい。

F. 健康危険情報

現時点では該当する情報なし。

G. 研究発表（平成 24 年度）

■著書・総説

1. 天野正宏. 成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATLL). 皮膚疾患 最新の治療 2013-2014. 2013; 223-224.
2. 天野正宏, 瀬戸山充. 皮膚リンパ腫と鑑別すべき疾患、偽リンパ腫を中心に. 日本皮膚科学会雑誌. 2012; 122(13): 3165-3168.

■学会等での講演・発表

1. 瀬戸山充. 「皮膚のリンパ腫診断と治療」. 日本皮膚科学会第 159 回山口地方会. 2012.
2. 瀬戸山充. 皮膚科における成人 T 細胞白血病・リンパ腫. 第 28 回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会. 2012.
3. 天野正宏, 井上知宏, 瀬戸山充. シクロスポリンが発症の契機となったと思われた成人 T 細胞白血病／リンパ腫 (ATLL) の 1 例. 第 28 回日本悪性腫瘍学会学術大会. 2012.

H. 知的所有権の取得状況

現時点では出願・登録なし。

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

HTLV-1 感染に関連する非 ATL 非 HAM 希少疾患の実態把握と病態解明(ぶどう膜炎)

研究分担者 望月 學 東京医科歯科大学 眼科学 教授
研究協力者 鴨居功樹 東京医科歯科大学 眼科学 講師
研究協力者 寺田裕紀子 宮田眼科病院

研究要旨：

HTLV-1 は、ATL、HAM のほかにぶどう膜炎、関節炎、一部の膠原病、肺病変、皮膚疾患などの種々の慢性炎症疾患において関連が示唆されてきた（非 ATL 非 HAM 希少疾患）。しかし HTLV-1 陽性の慢性炎症疾患を独立した疾患群として取り扱うべきかについてはいまだ明らかとなっていない。近年、何らかの疾患で加療中に発見されたキャリアでは ATL 発症リスクが高いことが報告され、また一方で難治性の慢性炎症性疾患に高頻度に使われるようになった免疫抑制剤や生物学的製剤では ATL の頻度を増加させる可能性が示唆されている。HTLV-1 陽性の慢性炎症性疾患そのものが ATL 発症リスクとなるのか、治療が発症リスクを増加させるのかが重要な問題である。本研究の分担である、ぶどう膜炎疾患で後方視的調査および症例対照研究を行い、HTLV-1 陽性患者では陰性者と異なる臨床所見を有するか、またウィルス学的検討により ATL 発症リスクが高いかどうかを明らかにする。治療反応性や予後については前方視的研究を行う。

A. 研究目的

当分担での研究目的は、HTLV-1 陽性のぶどう膜炎患者の、①ウィルス学的検討②陰性者との臨床的所見の違いの検討③ATL や HAM、その他の慢性炎症疾患との関連を解析し本ウィルス感染症の全体像の把握をすることである。

B. 方法

- ①宮田眼科病院ぶどう膜炎外来を受診し、本研究について説明後同意を得た患者において、ぶどう膜炎原因疾患検索のためのスクリーニング検査を施行し、疾患分類を行った。HTLV-1 スクリーニングは PA 法で行った。過去にスクリーニング検査を受けているぶどう膜炎患者も、同意を得た後に対象とした。
- ②HTLV-1 ぶどう膜炎（以下 HU）患者と、その他のぶどう膜炎と診断された HTLV-1 キャリア患者について、抗体価、ウェスタンブロット法による抗体反応パターン、リアルタイム PCR 法による感染細胞の測定を行い、その臨床像との関連性を検討した。患者血清のウィルス学的検査は宮崎大学内

科学講座免疫感染病態学分野の岡山昭彦教授に依頼した。

- ③HTLV-1 ぶどう膜炎患者の、ATL や HAM、その他の慢性炎症疾患が発症するリスクを検討した。HU と診断されているが受診が途絶えているものについては可能な限り追跡調査を行った。

（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言に基づく原則に従い、かつ「疫学研究に関する倫理指針」に準じて実施する。当該臨床研究の実施計画については、宮田眼科病院倫理審査委員会に付議され、承認を得ている。

C. 研究結果

- ①平成 24 年 2 月 1 日から 12 月 31 日までの間、宮田眼科病院ぶどう膜炎外来を受診したぶどう膜炎患者は 531 例で、439 例に HTLV-1 スクリーニングを行った。スクリーニングを受けた患者の抗体陽性率は 16.2% (71/439 例) であった。スクリーニング検査を行わなかった症例は 92 例で、検査を行わない主な理由は、他院ですでに確定診断

がついている、検査を希望しない、の2点であった。

HTLV-1 陽性患者の中で HU と診断したものは 81.7% (58/71 例)、その他の原因疾患が特定されたものは 18.3% (13/71 例) であった。また、ぶどう膜炎患者全体の中での HU の割合は 10.9% であった(表 1)。

表 1.ぶどう膜炎原因疾患内訳(531 例)

原因疾患	割合
サルコイドーシス	11.1%
HTLV-1 ぶどう膜炎	10.9%
原田病	9.8%
ベーチェット病	5.3%
ヘルペス性前部ぶどう膜炎	4.7%
強膜炎	4.5%
眼トキソプラズマ症	4.0%
P-S 症候群	2.6%
分類不能	33.5%

次に、ぶどう膜炎の原因疾患を、過去の宮田眼科病院(平成 2 年～9 年)、他地域(全国統計、九州大学の統計)と比較した(表 2-4)。HU の割合は減少傾向にあるものの、全国、北九州と比較して宮崎地方ではいまだに高い割合を占めていた。

表 2.宮田眼科 平成 2-9 年(971 例)

原因疾患	割合
HTLV-1 ぶどう膜炎	18.0%
原田病	10.2%
眼トキソプラズマ症	8.3%
ベーチェット病	4.7%
サルコイドーシス	4.1%
ヘルペス性前部ぶどう膜炎	1.6%
眼トキソカラ症	1.2%
急性前部ぶどう膜炎	1.2%
分類不能	44.2%

表 3.全国調査 平成 21-22 年(3830 例)

原因疾患	割合
サルコイドーシス	10.6%
原田病	7.0%
急性前部ぶどう膜炎	6.5%
強膜炎	6.1%
ヘルペス性虹彩炎	4.2%
ベーチェット病	3.9%
細菌性眼内炎	2.5%
仮面症候群	2.5%
分類不能	33.3%

Ohguro, et al.JJO:2012

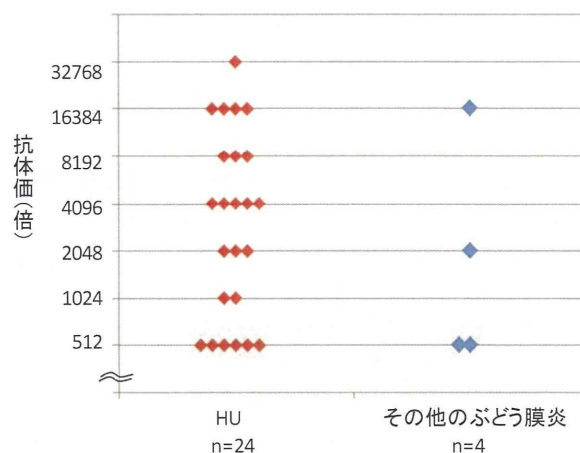
表 4.九州大学 平成 15-20 年(735 例)

原因疾患	割合
サルコイドーシス	9.8%
原田病	7.9%
ベーチェット病	6.5%
急性前部ぶどう膜炎	4.5%
ヘルペス性虹彩炎	3.1%
HTLV-1 ぶどう膜炎	2.7%
眼内悪性リンパ腫	2.3%
急性網膜壊死	1.9%
分類不能	33.3%

疋田ら. 日眼会誌:2012

②HTLV-1 陽性患者のうち、現在のところ、28 例でウィルス学的検査を行った。抗体価は 512 倍から 32768 倍まで幅広く分布し(図 1)、

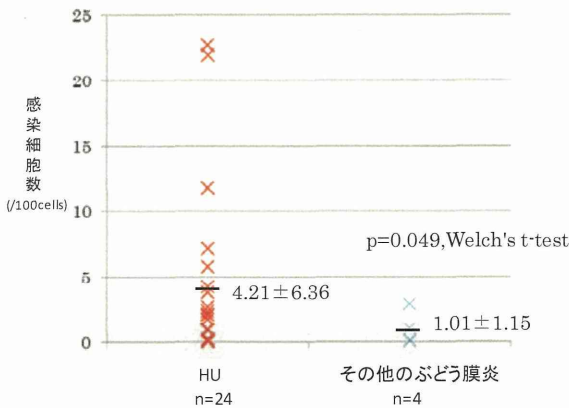
図 1.PA法による抗体価の分布



全例で、p53, p24, p19 のすべての gag タンパクが陽性であった。感染細胞数は、ばらつきが認めら

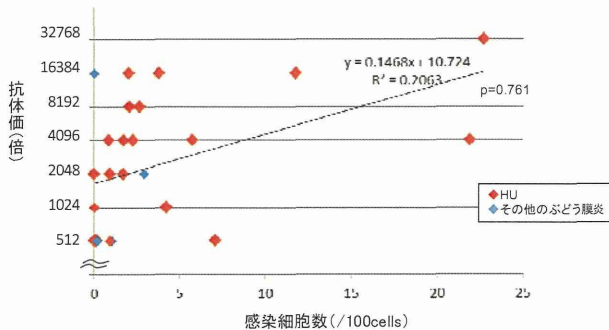
れたが、HU (n=24) で $4.21 \pm 6.36/100\text{cells}$ 、その他のぶどう膜炎 (n=4) では $1.01 \pm 1.15/100\text{cells}$ であり、有意差を認めた ($p=0.049$, Welch's t-test、図 2)。

図2. 感染細胞数の分布



また、抗体価と感染細胞数には相関がなかった (図 3)

図3. 抗体価と感染細胞数



抗体価の特に高い 5 例 (16384 倍以上) の臨床像を検討したところ、4 例が HU、1 例がサルコイドーシス組織診断群と診断された。5 例ともステロイド眼局所治療のみでぶどう膜炎は改善し、ステロイドの全身投与を要さず、炎症による視力低下を来さなかった。これらの 5 例でも感染細胞数は $8.06 \pm 9.33/100\text{cells}$ とばらつきがあった。HU の 1 例で甲状腺機能亢進症の既往があったが、他の 4 例では慢性炎症性疾患の合併はなかった。次に、抗体価の低い 8 例 (512 倍) について検討したところ、6 例が HU、1 例がサルコイドーシス組織診断群、1 例が原田病であった。原田病の 1 例はステロイドパルス療法を行い、HU の 2 例は黄斑上膜に対する硝子体手術を行った。HU の 1 例はぶどう膜炎発症前から認められた落屑緑内障により視野障害が進行していたが、この 8 例の中

にも炎症コントロール不良で視機能低下した症例はなかった。感染細胞数およびそのばらつきは、共に少ない印象であった ($1.01 \pm 1.94/100\text{cells}$)。この 8 例の慢性炎症性疾患の合併症は、HU 患者 1 例の甲状腺機能亢進症であった。

③通院が途絶えた HU 患者のうち 14 例は追跡調査が可能であった。通院中の患者と併せて、HTLV-1 陽性ぶどう膜炎患者の慢性炎症性疾患の合併症を表 5 に示した。今回の対象患者の発症後の時間経過は 111 ± 78.3 か月 (6 か月 ~ 23.8 年) であるが、ATL 発症は 1 例のみで、ぶどう膜炎発症後の全身検査でくすぶり型と診断された 35 歳女性である。この症例は 2 年前に中間部ぶどう膜炎を発症し、ステロイド内服加療を行った。ステロイド治療に反応はするがやや鈍く、軽度の硝子体中の炎症細胞浸潤が残存している点で他の HU 症例と異なっていた。

次に、HAM、甲状腺機能亢進症の合併症例では、いずれもぶどう膜炎が後に生じていた。また、シェーグレン症候群と診断されている症例は 1 例のみであるが、ドライアイ自覚症状・他覚所見のあるものも散見された。関節リウマチ、間質性肺炎と診断されている症例はそれぞれ 4 例、1 例であった。これらは、現在慢性炎症性疾患を合併していないと思われる症例と比較しても、ぶどう膜炎所見や視力予後、治療反応性に差はなかった。

D. 考察

近年、全国的に HTLV-1 陽性率は減少傾向にあるが、宮田眼科病院のぶどう膜炎患者においても HTLV-1 陽性率は減少傾向にあった。

ウイルス学的な検討では、症例数は少ないが、HU において抗体価と感染細胞数は、ぶどう膜炎の重症度や治療反応に関連性がないと考えられた。HTLV-1 陽性であるものの、ぶどう膜炎の原因が他の疾患であると診断された症例については、過去にウイルス学的な検討がなく、今回初めて HU と比較された。症例数の差、ばらつきの大きさはあるが、今回の結果からは、過去の報告と異なり感染細胞数と HU 発症に何らかの関連がある可能性が示唆された。

また、今回の HU 患者の追跡調査では、HU 患者が ATL を発症するリスクは非常に少ないことが示唆された。過去の研究、今回の研究いずれからも、HU 症例の消炎コントロールや視力予後は比較的良好であると言えるが、唯一の ATL 合併症例でのみ、

ステロイド治療反応が遅鈍であった。これは、この症例の眼内の炎症所見が ATL 細胞浸潤である可能性を示唆している。長期の経過観察および定期的な全身検査、他症例との比較検討が必要である。

その他
なし

E. 結論

HU は減少傾向ではあるものの、宮崎では HU が現在でも他地域と比較して高いことがわかり、慢性炎症性疾患としての HTLV-1 臨床像の検討を、継続してこの地域で行うことが有用であることが示された。HTLV-1 と慢性炎症性疾患の関連は本研究の他分担によって示されているが、現在、検討数が少数であるため、HU と慢性炎症性疾患の相関についてはいまだ一定の知見が得られておらず、長期的な観察と他分担の研究結果との総合的な解析が不可欠である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文

1. Mochizuki M, Sugita S, Kamoi K. Immunological homeostasis of the eye. Prog Retin Eye Res. 2013; 33: 10-27.
2. Kamoi K, Mochizuki M. HTLV-1 uveitis. Front Microbiol. 2012; 3: 270.
3. Kamoi K, Mochizuki M. HTLV infection and the eye. Curr Opin Ophthalmol, 2012; 23(6): 557-561.
4. Ohguro N, Sonoda K, Takeuchi M, Matsuura M, Mochizuki M. The 2009 prospective multi-center epidemiologic survey of uveitis in Japan. Jpn J Ophthalmol. 2012; 56(5): 432-435.

H. 知的所有権の取得状況

特許取得：

なし

実用新案登録：

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）
研究報告書

膠原病における HTLV-1 感染の解析

研究分担者 岡山 昭彦

宮崎大学医学部内科学講座・免疫感染病態学分野，膠原病、感染症学

研究協力者 梅木一美 宮崎大学医学部附属病院 検査部
上野史郎、梅北邦彦、宮内俊一 同 膠原病・感染症内科
日高利彦 市民の森病院膠原病リウマチセンター

研究要旨：

ヒトTリンパ向性ウイルス1型（HTLV-1）陽性のぶどう膜炎、関節炎、膠原病、慢性肺疾患、慢性皮膚疾患など種々の慢性炎症疾患の病態を明らかにする研究の一環として、宮崎県における HTLV-1 陽性膠原病患者の実態調査を行い、HTLV-1 陰性患者との病態や予後、治療反応性の違い、またこれら疾患において、ATL や HAM の発症頻度が高いかどうか、治療として頻繁に使用される免疫抑制治療が特に ATL の発症促進につながるかどうかについてウイルス学的特徴をふくめ検討した。平成 24 年度の研究により、宮崎県では HTLV-1 陽性率が約 10%であり、40 歳台以下の若年者で陽性率が高い傾向が明らかとなった。またプロウイルスコピー数の中央値は 100 細胞あたり 1-2 コピーであり、一部の症例で 10 コピー以上の非常にプロウイルス量の高い症例がみられた。さらに HTLV-1 陽性関節リウマチ患者では CRP 値が高値を示し、治療反応性が悪く、治療継続率も低かった。これらの結果は HTLV-1 感染者では関節リウマチの発症メカニズムにおいて陰性者と異なる可能性を示唆した。ATL 発症リスクに関しては、生物学的製剤治療により有意なプロウイルス量の上昇やクロナリティの変化はなく、これらの治療が発症リスクを上昇させる所見はなかったが、いまだ観察期間が短く結論を得るには早く、さらに多数例についての長期間の検討が必要である。

A. 研究目的

ヒトTリンパ向性ウイルス1型（HTLV-1）はC型レトロウイルスであり、成人T細胞白血病（ATL）や神経変性疾患である HTLV-1 関連脊髄症（HAM）の原因である。HTLV-1 感染者（キャリア）は 2007 年の調査により本邦では 108 万人と推定されており、全人口の 1%程度となる。ATL、HAM 以外にも HTLV-1 高浸淫地域において関節炎、膠原病、慢性肺疾患、慢性皮膚疾患、ぶどう膜炎など種々の慢性炎症疾患（非 ATL 非 HAM 希少疾患）に本ウイルスキャリアが見られ関連が示唆されている。

本研究では HTLV-1 陽性慢性炎症性疾患の頻度、特徴、ウイルス感染と疾患発症のメカニズムを明らかにし、その全体像を明らかにする。すなわち HTLV-1 高浸淫地域である宮崎県において膠原病・関節炎の実態調査を行い、HTLV-1 陽性患者と陰性

患者の病態や予後、治療反応性の違いについて検討する。さらに HTLV-1 陽性慢性炎症性疾患患者において、ATL や HAM の発症頻度が高いかどうか、またこれらの慢性炎症性疾患に頻繁に使用されるステロイドを含む免疫抑制治療が特に ATL の発症促進につながるかどうかを関節リウマチを中心とした膠原病患者のフォローアップおよび ATL 発症の代替マーカーとなりうる可能性のある HTLV-1 プロウイルス量、感染細胞クロナリティ、欠損ウイルスパターン等の測定を通じて評価した

B. 研究方法

■研究対象と方法

関節リウマチあるいはリウマチ様関節炎およびシェーグレン症候群他の膠原病について宮崎大

学医学部付属病院とそれらの協力病院（研究協力者：市民の森病院膠原病リウマチセンター所長日高利彦）で対象症例のリクルートを行った。

1) HTLV-1 陽性疾患の頻度をふくめた実態調査研究について説明後同意を得た対象疾患患者について HTLV-1 スクリーニングを行い、対象疾患患者のうち HTLV-1 陽性者を同定した。

2) HTLV-1 マーカー調査と症例対照研究

①各疾患を有する HTLV-1 キャリアと無症候性キャリアのウイルスマーカーの比較：HTLV-1 抗体陽性と判明したキャリア患者について、スクリーニング偽陽性の有無、抗体価、リアルタイム PCR 法を用いた感染細胞の測定を行い、対照無症候性キャリアと比較することで、疾患を有するキャリアに特徴的なウイルス学的変化について検討した。

②病態に関する症例対照研究：各疾患の臨床症状や検査成績、予後、治療反応性についての調査票に基づいて、臨床所見や治療反応性などが HTLV-1 陽性患者と陰性患者で異なるか否かについて症例対照研究を行った。

3) HTLV-1 感染と疾患発症メカニズムについての研究

①HTLV-1 欠損ウイルスと疾患の関連の検討（担当：宮崎大学 岡山）：HTLV-1 感染者の感染細胞に組み込まれているプロウイルスには完全型と 2 種類の欠損ウイルスがあり、ATL 発症のハイリスク群である母子感染による長期キャリアではウイルス量増加に加えて欠損ウイルス保有細胞が増加していることが判明している。この欠損のパターンが病態と関連している可能性を考え、われわれが開発した欠損ウイルス測定用リアルタイム PCR 法を用いて測定を行った。

②感染細胞クローナリティの検討

膠原病合併 HTLV-1 キャリアにおいて ATL 発症頻度が高いか否かを知るためには本来これら患者の長期フォローアップが必要であるが、十分な患者数を長期にわたりフォローアップすることは困難である。このため ATL 発症リスク増加の代替マーカーとして、これまで関連が報告されているウイルス量測定に加えて、inverse-long PCR 法を用いて感染細胞のクローナリティを評価し、特定の感染細胞クローンの増加などがどうかを検討した。

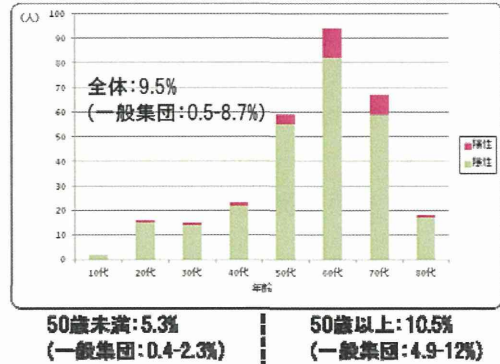
■倫理面への配慮

「疫学研究に関する倫理指針」に従って対象となる患者に対して説明と同意取得を行った。研究プロトコールは宮崎大学医学部において倫理審査を申請し承認を得た。

C. 研究結果

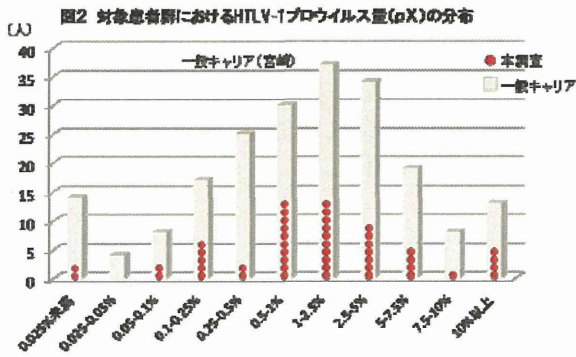
1) HTLV-1 陽性疾患の頻度をふくめた実態調査研究について説明後同意を得た対象疾患患者 294 名について HTLV-1 スクリーニングを行い、対象疾患患者のうち HTLV-1 陽性者を 28 名 (9.5%) 同定した。年齢別陽性者率は 40 歳代までは 5.4%、50 歳代で 6.8%、60 歳代で 12.8%、70 歳以上では 11%であり、一般集団の抗体陽性率と比較した場合 50 歳以上では大きな差がなかったが、40 歳以下の若年者で陽性率が高い傾向を示した。(図 1)

図1 膠原病・リウマチ患者における年齢別HTLV-1抗体陽性率(宮崎)



2) HTLV-1 マーカー調査と症例対照研究

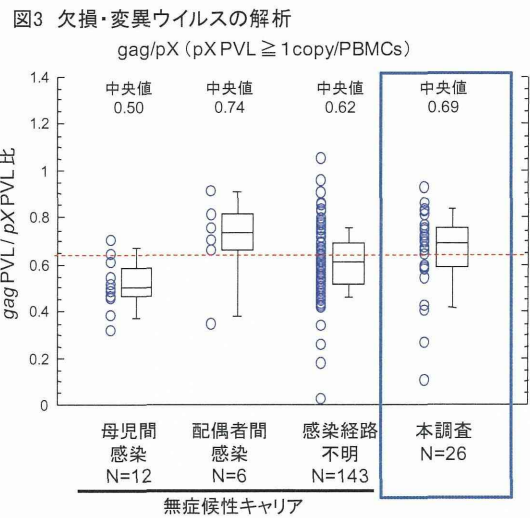
①各疾患を有する HTLV-1 キャリアと無症候性キャリアのウイルスマーカーの比較：HTLV-1 抗体陽性と判明したキャリア患者について、スクリーニング偽陽性の有無をウエスタンブロット法を用いて検討した結果、擬陽性は認めなかった。リアルタイム PCR 法を用いた感染細胞コピー数の測定を行ったところ、中央値は 100 細胞あたり 1-2 コピーであり一般キャリアよりもやや高い傾向を示した。(図 2)



②病態に関する症例対照研究:各疾患の臨床症状や検査成績、予後、治療反応性についての調査票に基づいて、臨床所見や治療反応性などがHTLV-1 陽性患者と陰性患者で異なるか否かについて症例対照研究を行った。抗 TNF 製剤により治療を受けた関節リウマチ患者の HTLV-1 陽性患者と陰性患者の治療開始時疾患マーカーを比較したところ、陽性群では炎症マーカーである CRP 値が陰性群に比して有意に高値を示し、そのほかの疾患活動性を表すマーカーも高い傾向を示した。また治療反応性においても陽性群は good response の割合が低く、治療継続率も低かった。

3) HTLV-1 感染と疾患発症メカニズムについての研究

①HTLV-1 欠損ウイルスと疾患の関連の検討: HTLV-1 欠損プロウイルスについてわれわれが開発した欠損ウイルス測定リアルタイム PCR 法を用いて測定を行った。その結果、関節リウマチ・膠原病を有する HTLV-1 キャリアにおいては gag 領域の欠損・変異を有するプロウイルスコピー数が低い傾向を示した。(図3)



②感染細胞クローナリティの検討

関節リウマチ治療に用いられる生物学的製剤は画期的な成果を上げることができるが、長期使用において発癌のリスク上昇がないかどうかについては依然検討が必要である。HTLV-1 感染リウマチ患者の中でこの治療を受けることが ATL 発症リスクに影響を与えるか否かを知るために、ATL 発症リスク増加の代替マーカーとしてウイルス量測定に加えて、inverse-long PCR 法を用いて感染細胞のクローナリティを評価した。2 例の患者についてそれぞれ 1-2 年間の治療中のプロウイルス量の変化及び感染細胞クローナリティの推移を検討したが、有意なプロウイルス量の上昇やクローナリティの変化はみなかった。

D. 考察

約 300 名の膠原病・リウマチ患者について HTLV-1 スクリーニングを行い、宮崎県では HTLV-1 陽性率が約 10%であることが判明した。また HTLV-1 抗体陽性と判明したキャリア患者について、スクリーニング偽陽性の有無をウエスタンブロット法を用いて検討した結果、擬陽性は認めなかった。このため、上記のデータが自己抗体などの影響により高めに出ている可能性は否定された。年齢、性別を調整した対照群と比較せずには、この陽性率が一般集団に比して高いか否かは明確ではない。しかし、大きく 50 歳以上と未満で分けると 40 歳台以下の若年者で陽性率が高い傾向がみられた。このことは HTLV-1 感染がリウマチ発症に寄与している可能性を推測させる。さらに多数例の検

討が必要である。

ウイルスマーカーの中で最も重要な因子の一つである感染細胞コピー数の測定をリアルタイムPCR法を用いて行ったところ、中央値は100細胞あたり1-2コピーであり一般キャリアよりもやや高い傾向を示した。ブラジル等から既に膠原病合併HTLV-1キャリアではプロウイルス量の増加が報告されている。しかし、今回は少数例の検討であり、また中央値では一般集団と大きな差はみられなかった。しかし一部の症例で10コピー以上の非常にプロウイルス量の高い症例がみられたことは、発症との関連において注意を要する所見と思われた。

HTLV-1陽性関節リウマチ患者の治療開始時疾患マーカーを比較したところ、陽性群では炎症マーカーであるCRP値が陰性群に比して有意に高値を示し、そのほかの疾患活動性を表すマーカーも高い傾向を示した。また治療反応性においても陽性群はgood responseの割合が低く、治療継続率も低かった。この結果はHTLV-1感染者では関節リウマチの発症メカニズムにおいて陰性者と異なる可能性を示唆し、治療法を選択する際にも注意を要する可能性を示唆する。これはHTLV-1高浸淫地域において生物学的製剤を使用開始する際には、HTLV-1のスクリーニングが必要であるか否かという重要な問題の提起につながり、今後多数例、長期の症例の解析を通して、解決すべき課題と考えられた。

関節リウマチ・膠原病を有するHTLV-1キャリアにおいてはgag領域の欠損・変異を有するプロウイルスコピー数が低い傾向を示した。このことはこれら疾患を有するキャリアの感染経路として母児感染のみならず後天的な感染が関与している可能性が示唆された。HTLV-1によってひきおこされる神経の炎症疾患であるHAMが輸血や配偶者間感染によっても引き起こされることから、この所見は本感染症と疾患の発症を考える上で興味深い。

関節リウマチ治療に用いられる生物学的製剤治療がHTLV-1感染リウマチ患者のATL発症リスクに影響を与えるか否かを知るために、ATL発症リスク増加の代替マーカーとしてウイルス量測定に加えて、inverse-long PCR法を用いて感染細胞のクローナリティを評価した。幸い1-2年間の治療中のプロウイルス量の変化及び感染細胞クローナリティの推移を検討したが、有意なプロウイルス量の上昇やクローナリティの変化はみなかった。しかしながら観察期間がまだ短いこと、また他の施

設より生物製剤加療中にATLを発症した患者が報告されていることからさらに大規模な研究を要する。

E. 結論

平成24年度における宮崎地域の検討結果から、宮崎県ではHTLV-1陽性率が約10%であり、40歳台以下の若年者で陽性率が高い傾向がみられた。またプロウイルスコピー数の中央値は100細胞あたり1-2コピーであり、一部の症例で10コピー以上の非常にプロウイルス量の高い症例がみられた。さらにHTLV-1陽性関節リウマチ患者ではCRP値が高値を示し、治療反応性が悪く、治療継続率も低かった。これらの結果はHTLV-1感染者では関節リウマチの発症メカニズムにおいて陰性者と異なる可能性を示唆し、HTLV-1高浸淫地域において生物学的製剤などを使用開始する際に、HTLV-1のスクリーニングが必要であるか否かという重要な問題の提起につながると思われた。ATL発症リスクに関しては、生物学的製剤治療により有意なプロウイルス量の上昇やクローナリティの変化はなく、これらの治療が発症リスクを上昇させる所見はなかったが、いまだ観察期間が短く結論を得るには早い。

これらの研究結果は本ウイルス感染の高浸淫地域における膠原病患者の発症や治療に影響を与えることを示唆する。しかし観察期間が短く、症例数も少ないためさらに多数例をふくめた長期にわたる大規模研究の必要性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

■学術雑誌等での発表

1. Umekita K, Hashiba Y, Kariya-Kaneko Y, Matsuda M, Okayama A. Arteriosclerosis of whole aorta in takayasu arteritis. J Rheumatol. 2012; 39(6): 1291.
2. Ueno S, Umeki K, Takajo I, Nagatomo Y, Kusumoto N, Umekita K, Morishita K, Okayama A. Proviral loads of human T-lymphotropic virus type 1 in asymptomatic

carriers with different infection routes. *Int J Cancer*. 2012; 130(10): 2318-26.

3. Umekita K, Kaneko Y, Yorita K, Hashiba Y, Matuda M, Miyauchi S, Ueno S, Takajo I, Kusumoto N, Nagatomo Y, Marutsuka K, Okayama A. Arthropathy with infiltrate Ig G4-positive plasma cells in synovium. *Rheumatology*. 2012; 51(3): 580-2.
4. 岡山昭彦. 特集/ストップ ザ 性感染症－診断・治療HTLV-1感染. *臨床と研究*. 2012; 89(7): 901-10.
5. 岡山昭彦. HTLV-1 感染症：母子感染症予防対策とその課題. *臨床とウイルス*. 2012; 40(1): 8-13.
6. Nakahata S, Saito Y, Marutsuka K, Hidaka K, Maeda K, Hatakeyama K, Shiraga T, Goto A, Takamatsu N, Asada Y, Utsunomiya A, Okayama A, Kubuki Y, Shimoda K, Ukai Y, Kurosawa G, Morishita K. Clinical significance of CADM1/TSLC1/IgSF4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma. *Leukemia*. 2012.

■学会等での講演・発表

1. 梅木一美, 山本成郎, 橋倉悠輝, 上野史朗, 高城一郎, 森下和弘, 岡山昭彦. HTLV-1 キャリア末梢血単核球を移植した NOG マウスにおける HTLV-1 プロウイルス DNA のメチル化の動態. 第5回 HTLV-1 研究会. 2012.
2. 岡山昭彦. 本邦における HTLV-1 感染とキャリア指導の留意点. 第36回日本血液事業学会総会共催ランチョンセミナー. 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文 タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社 名	出版地	出版年	ページ
天野正宏	成人T細胞 白血病・リンパ腫 (ATLL)	瀧川雅浩, 渡辺晋一	皮膚疾患 最 新の治療 2013-2014	南江堂	東京	2013	223-224
天野正宏, 瀬戸山充	2 WHO 分類 (第4版) の皮膚リン パ腫診断名	古江増隆, 岩月啓氏	皮膚科臨床ア セット13 皮膚 のリンパ腫	中山書 店	東京	2012	6-11
天野正宏, 瀬戸山充	Case 22 80 歳、男性。 痒みがあり 浸潤を伴う 環状紅斑と 腫瘍。成人 T細胞白血 病/リンパ 腫 (ATLL)	中川秀巳	日経メディク イズ 皮膚 鑑別診断の基 本	日経BP 社	東京	2012	79-80

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版 年
Umekita K, Hashiba Y, Kariya-Kaneko Y, Matsuda M, Okayama A	Arteriosclerosis of whole aorta in takayasu arteri- tis.	J Rheumatol	39(6)	1291	2012
Ueno S, Umeki K, Takajo I, Nagatomo Y, Kusumoto N, Umekita K, Morishita K, Okayama A	Proviral loads of human T-lymphotropic virus type 1 in asymptomatic carri- ers with different infec- tion routes.	Int J Cancer	130(10)	2318-26	2012

Umekita K, Kaneko Y, Yorita K, Hashiba Y, Matuda M, Miyachi S, Ueno S, Takajo I, Kusumoto N, Nagatomo Y, Marutsuka K, Okayama A	Arthropathy with infil- trate IgG4-positive plasma cells in synovium.	Rheumatology	51(3)	580-2	2012
岡山昭彦	特集/ストップ ザ 性 感染症－診断・治療 HTLV-1 感染	臨床と研究	89(7)	907-10	2012
岡山昭彦	HTLV-1 感染症：母子感染症 予防対策とその課題	臨床とウイルス	40(1)	8-13	2012
Nakahata S, Saito Y, Marutsuka K, Hidaka K, Maeda K, Hatakeyama K, Shiraga T, Goto A, Taka- matsu N, Asa- da Y, Utsuno- miya A, Oka- yama A, Kubuki Y, Shimoda K, Ukai Y, Kuro- sawa G, Morishita K	Clinical significance of CADM1/TSLC1/IgSF4 expression in adult T-cell leukemia/lymphoma.	Leukemia	26(6)	1238-46	2012
Nakamura H, Horai Y, To- kuyama A, Yo- shimura S, Nakajima H, Ichinose K, Yamasaki S, Nakamura T, Hayashi T, Kawakami A	HTLV-I virological and histopathological analy- sis in two cases of an- ti-centromere-antibody-s eropositive Sjögren's syndrome.	Mod Rheumatol	23 (1)	133-139	2013

Kawashiri SY, Suzuki T, Okada A, Yamasaki S, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Mizokami A, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A.	Musculoskeletal ultrasonography assists the diagnostic performance of the 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol	23 (1)	36-43	2013
Nakamura H, Horai Y, Suzuki T, Okada A, Ichinose K, Yamasaki S, Koji T, Kawakami A	TLR3-mediated apoptosis and activation of phosphorylated Akt in the salivary gland epithelial cells of primary Sjögren's syndrome patients.	Rheumatol Int	33 (2)	441-50	2013
Kita J, Tamai M, Arima K, Kawashiri SY, Horai Y, Iwamoto N, Okada A, Koga T, Nakashima Y, Suzuki T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A	Significant improvement in MRI-proven bone edema is associated with protection from structural damage in very early RA patients managed using the tight control approach.	Mod Rheumatol	23(2)	254-9	2013
Ohyama K, Kawakami A, Tamai M, Baba M, Kishikawa N, Kuroda N	Serum immune complex containing thrombospondin-1: a novel biomarker for early rheumatoid arthritis.	Ann Rheum Dis	71 (11)	1916-1917	2012

Ichinose K, Origuchi T, Tashiro N, Kawashiri SY, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Arima K, Tamai M, Yamasaki S, Nakamura H, Moriuchi H, Kawakami A	An elderly patient with chronic active Epstein-Barr virus infection with mixed cryoglobulinemia and review of the literature.	Mod Rheumatol			Epub 2012
Koga T, Fujikawa K, Horai Y, Okada A, Kawashiri SY, Iwamoto N, Suzuki T, Nakashima Y, Tamai M, Arima K, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Hamaguchi Y, Fujimoto M, Ishimatsu Y, Mukae H, Kuwana M, Kohno S, Eguchi K, Aoyagi K, Kawakami A	The diagnostic utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody testing for predicting the prognosis of Japanese patients with DM.	Rheumatology	51(7)	1278-84	2012
Okada A, Yamasaki S, Koga T, Kawashiri SY, Tamai M, Origuchi T, Nakamura H, Eguchi K, Kawakami A	Adipogenesis of the mesenchymal stromal cells and bone oedema in rheumatoid arthritis.	Clin Exp Rheumatol	30(3)	332-7	2012

<p>Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Fukushima A, Arima K, Fujikawa K, Iwamoto N, Aramaki T, Kamachi M, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Aoyagi K, Eguchi K</p>	<p>Magnetic resonance imaging (MRI) detection of synovitis and bone lesions of the wrists and finger joints in early-stage rheumatoid arthritis: comparison of the accuracy of plain MRI-based findings and gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced MRI-based findings.</p>	<p>Mod Rheumatol</p>	<p>22(5)</p>	<p>654-8</p>	<p>2012</p>
<p>Kita J, Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Suzuki T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A</p>	<p>Treatment discontinuation in patients with very early rheumatoid arthritis in sustained simplified disease activity index remission after synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug administration.</p>	<p>Mod Rheumatol</p>	<p>22(3)</p>	<p>346-52</p>	<p>2012</p>