

臨床免疫学部門

Department of Clinical Immunology

1) 研究活動の概況および業績

今年度は厚生省の混合性結合組織病 (MCTD) 調査研究班が一つの区切りを終えて組織換えが行われ、当科は班から離れることになった。従って脈管障害調査研究班一本になったが、研究内容には特に変わるところはなく、血管炎に関する研究はもちろん、MCTD に関しても他の膠原病と共に従来と変わらぬ研究を継続した。そのほか各種サイトカインによる炎症のメカニズム、活性酸素と組織障害、リウマトイド因子の遺伝子の分離と解析等に加えて温泉の鎮痛作用機序についても研究を行った。

人事面では、1989年3月31日に吉岡和則助手が国立別府病院に、田原亨助手が国立別府重度障害者センターに出張し、藤井郁夫助手が就職した。4月1日に塩川左斗志が九州大学遺伝情報実験施設より、和田哲也が研究生よりそれぞれ助手に就任した。4月19日にハルビン医科大学より趙育松講師が訪問研究員として来学した。6月1日に安田大助研修医が国立九州ガンセンターに移り、山本政弘が国立中津病院より助手に就任した。一番ヶ瀬義彦、濱田修二が研修医となった。9月25日に野中史郎助手が文部省在外研究員としてアメリカ合衆国 La Jolla の Scripps Clinic に留学した。11月1日に末永康夫研修医が九州大学第3内科に帰学し、かわって牟田浩実研修医が来学した。

A. 慢性関節リウマチの治療

A. a. 抗リウマチ剤 (DMARD) の2剤併用療法 (安田正之、和田哲也、延永正)

RA の治療薬として DMARD は免疫異常を是正する為に不可欠の薬剤であるが、効果が不十分な症例に対し、我々は常用量の1/3~1/2の DMARD を追加併用する治療法を考案し、その効果を検討している。本年度の結果では、第1剤としては金 (8/9) と D ペニシラミン (13/19)、第2剤としてはチオプロニン (18/20) と プシラミン (9/11) の有効率が高かったが、第1剤としてのチオプロニン (15/31)、第2剤としての D ペニシラミン (7/17) は有効率が低かった。すなわち、併用療法は62.3%に有効であり、副作用の出現率は14.5%と単独使用時と有意差はなかった。したがって、併用療法は臨床的に有用な治療方法であると考えられる。

A. b. 寛解導入剤の作用機序 (和田哲也、神宮政男、江崎一子、延永正)

RA における寛解導入剤の作用機序として、単核球リウマトイド因子産生抑制や単球の $1L-1\beta$ 、TNF- α 産生抑制が認められたが、薬剤の種類により、作用の程度は異なった。

A. c. He-Ne レーザーによる関節炎の治療 (安田正之、趙育松、田原亨、延永正)

ラットアジュバント関節炎に対し、週3回10分間 He-Ne レーザーを照射したところ、照射側での腫脹の軽減、病理組織学的には血管の減少、細胞浸潤の軽減や線維化の促進が示された。血管内皮細胞、線維芽細胞、軟骨細胞による ^3H -thymidine の取込みに対しては変化を認めないが、多核白血球や株化細胞の遊走能に対しては、線量により刺激あるいは抑制し、一定の傾向を認めなかった。

B. 膠原病の臨床的研究

B. a. 混合性結合組織病とシエーグレン症候群 (延永正、大塚栄治)

混合性結合組織病 (MCTD) は全身性エリテマトーデス (SLE)、強皮症 (PSS)、皮膚筋炎/多発性筋炎 (DM/PM) の3つの疾患の部分症状を合わせ持つ特異な結合組織病とされる。われわれは本症の80%以上の症例において唾液腺造影異常、すなわちシエーグレン症候群 (SjS) 合併があることを明らかにした。かような高頻度の SjS 合併は他の結合組織疾患ではみられないもので、MCTD に特異なものであった。MCTD のうち、唾液腺造影所見に異常のないものも、異常のあるものと変わらない頻度で乾燥症状を認めたので、乾燥症状は MCTD の部分症状と考えることが出来た。一方 SjS のうち、MCTD のマーカー抗体である RNP 抗体を有するものは、それを持たないものに比べて有意に多くの MCTD 的症狀を有しており、MCTD と SjS は別の疾患であることが確かめられた。

以上より MCTD の診断には SLE、PSS、DM/PM とともに SjS の特徴も合わせ持つべきであることが示唆され、現在その診断基準の作成に向けて検討を加えているところである。

B. b. 血管炎とアルカリ性リボヌクレアーゼ (延永正、和田哲也)

先にわれわれは血中アルカリ性リボヌクレアーゼ (Al-RNase) の起源として血管、特に血管内皮細胞 (EC) が重要であることを見出し報告してきた。今年度はこれをさらに確かめるために EC 由来とされる第8因子関連抗原との関係を検討した。すなわち各種血管炎患者を対象として、その血中第8因子関連抗原と Al-RNase を同時に測定し、両者の間に関連があるか否かをみた。その結果両者とも動脈炎患者の血中濃度が平行して上昇しており、両者間には正の相関関係があることが明らかとなった (図1)。すなわち両者は血管障害によって共に血管から血中に遊離することが推定され、Al-RNase の血

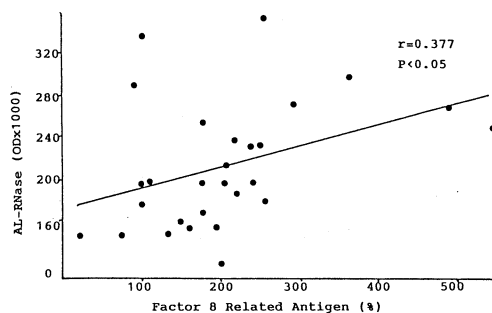


Fig. 1 Al-RNase と第8因子関連抗原との関連性

管由来説を支持するものであった。

このことをさらに *in vitro* で確かめるべく培養 EC を H_2O_2 、 $IL-1\beta$ などで障害し、上清中に遊離してくる AI-RNase と第 8 因子関連抗原を測定した。その結果両者は確かに平行して変動するものの、強い EC 障害によってかえって上清中の濃度は低下した。これは EC 障害によって第 8 因子関連抗原、AI-RNase とも産生が障害された可能性を示唆しており、障害方法を変えて再検討する必要があるものと思われる。

C. 膠原病における液性免疫の異常

C. a. 血中抗細胞骨格抗体の検出 (安田正之、野中史郎、延永正)

成人 T 細胞白血病では細胞骨格に対する自己抗体のうち、IgG 抗アクチン抗体や抗ビメンチン抗体が上昇し、IgM 抗体は低下していた。伝染性単核球症では IgM と IgM 抗ビメンチン抗体が上昇しており、両疾患での抗細胞骨格抗体のクラスが異なっていた。

膠原病では全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、全身性進行性硬化症では IgM 抗体が低値であり、慢性関節リウマチ、多発性筋炎/皮膚筋炎、リウマチ性多発筋痛症は IgM 抗ビメンチン抗体が上昇しており、両群間には IgM 抗体価に差が認められた。

臍帯血単核球は菌体成分による刺激に応じて IgM 抗ビメンチン抗体を産生し、抗体価は IgM リウマチ因子活性と関連していた。

C. b. 膠原病における免疫グロブリン産生系 (野中史郎、安田正之、延永正)

リウマトイド因子 (RF) 陰性の RA 患者 (snRA) と陽性の患者 (spRA) からの末梢血単核球による免疫グロブリン (Ig) および RF 産生を検討した。snRA では、無刺激時や PWM 刺激下では Ig、RF ともに産生はないが、菌体成分 (SAC) で刺激すると、spRA より多量の RF、IgM を産生し、多数の IgM プラークを形成した。この反応は、臍帯血単核球と同様の反応態度であることから、 $CD5^+$ B 細胞との関連性が示唆される。

C. c. 補体分解産物による補体活性化の検討 (友岡和久、安田正之、延永正)

補体第 3 成分 (C3) の活性化に伴い生じる C3d/C3c は悪性関節リウマチ (MRA) や SLE で高値を呈した。RA では C3d/C3c は変化を認めなかったが、iC3b、C4d、Bb、C5b-9 や CIC と有意に相関した。このことは、関節外症状を伴わない RA においても補体の活性化が生じており、classical pathway のみならず alternative pathway も関与する事が考えられる。

C. d. 滑膜増殖における液性因子の関与 (山本政弘、安田正之、塩川左斗志、延永正)

滑膜増殖とそれに続く骨破壊に関与するサイトカインとして顆粒球単球コロニー刺激因子 (GM-CSF) および単球コロニー刺激因子 (M-CSF) の役割を検討した。手術標品より得られた

滑膜細胞による³H-thymidine の取込みとIL-1 β の産生およびプロスタグランジンE₂ (PGE₂) の作用を検討したところ、GM-CSFのみ滑膜細胞の増殖を促進し、PGE₂は強く抑制した。IL-1 β の産生に対してはGM-CSF、M-CSFともに作用は認められなかった。両CSFの作用の相違は、滑膜細胞の不均一性や膜刺激伝達系の面から説明不能と考えられる。

D. 膠原病における細胞性免疫の異常

D. a. 未熟B細胞・T細胞の末梢血中出现 (安田正之、野中史郎、山本政弘、塩川左斗志、延永正)

自己免疫疾患では胎生期より発生して来る未分化な免疫担当細胞がより多く残存していたり、あるいは活性化されていると思われる。このような未分化な細胞集団としてCD5⁺B細胞およびTCR δ ⁺T細胞の末梢血中陽性率を検討した。SLEではCD20⁺のB細胞が増加するが、寛解期ではCD20⁺B細胞の減少とCD5⁺B細胞の著減を来した。RAでは、TCR α β ⁺T細胞が減少しており、CD5⁺B細胞とIgMリウマチ因子(IgM-RF)の陽性率との間には弱い関連性が認められた。

E. 膠原病における遺伝因子の関与 (塩川左斗志、安田正之、山本政弘、延永正)

全身性進行性硬化症(PSS)では、患部皮膚および末梢血中単核球よりフィブロネクチン遺伝子に2つのpoint mutationが存在することが示唆されている。PSS患者末梢血単核球より得たDNAをPCRにより増巾し、mutationに伴い新たに生じる制限酵素切断部位を検索することにより、PSSの簡便かつ特異的な診断法の確立と病因の解明を試みた。我々が解析した範囲では、報告されているようなDNAの変異は検出されなかった。

F. 炎症のメカニズム

F. a. 炎症におけるサイトカインの役割 (田原亨、神宮政男、山本政弘、延永正)

血管内皮細胞や軟骨細胞はIL-1 β 、TNF- α の刺激により、スーパーオキシド(O₂⁻)、PGE₂、プロテアーゼ産生亢進を示すが、滑膜細胞では異なる反応を示した。内皮細胞、平滑筋細胞は同様の刺激にり、IL-1 β 、IL-1 α およびIL-6産生亢進を示した。一方、IL-6は滑膜細胞、軟骨細胞のO₂⁻、プロテアーゼ産生をむしろ抑制した。皮膚線維芽細胞はTNF- α 刺激でO₂⁻産生亢進を示したが、IL-1 β は逆に抑制した。このO₂⁻産生反応により補体活性化がおこることが示唆された。

F. b. 組織障害と活性酸素 (神宮政男、ナジメディン・アハマザダデ、延永正)

炎症細胞のみでなく、滑膜細胞、軟骨細胞、血管内皮細胞、平滑筋細胞などはO₂⁻を産生する。血管平滑筋細胞はC1q受容体を有し、これは免疫複合体血管壁沈着のみでなく、O₂⁻産生を仲介し、血管炎で病的役割をもつことが示唆された。内皮細胞はLDLなどのリポ蛋白の添加により、

O₂、PGE₂、プロテアーゼ産生などが増強され、これは動脈硬化、血栓形成などに関与することが示唆された。RA 関節液では鉄結合蛋白が増えているにもかかわらず、フリー鉄が増加し、これはヒドロキシラジカル生成の因子となり、関節破壊に関与する。

F. c. 骨吸収および軟骨破壊の機序 (神宮政男、黒木健文、延永正)

RA の組織破壊モデルとして、IL-1 依存性骨吸収および軟骨破壊を⁴⁵Ca、³⁵S 遊離により検討したところ、カタラーゼ、メチオニン、EDTA などがそれぞれ単独で抑制したが α 1 アンチトリプシンは抑制せず、従って、活性酸素 (過酸化水素またはその関連物質) およびマトロプロテアーゼが関与していることが示唆された。

G. ヒト型リウマトイド因子可変部位遺伝子の単離と解析 (江崎一子、神宮政男、延永正)

リウマトイド因子 (RF) は RA やその他の自己免疫病患者に高頻度に出現する自己抗体の 1 つで RA の病態にも関与していることが推測されている。モノクローナル RF にはこれまでに Wa、Po、Bla の 3 つのイディオタイプファミリーがみつまっているが患者に通常みられるポリクローナル RF もしばしばこれらのイディオタイプを表現していることが明らかにされている。このような共通性の高いイディオタイプはやはり自己抗体の 1 つである抗 DNA 抗体にも見られることが判明しており自己抗体の産生機構を解明する上で重要な知見と思われる。

最近 Wa イディオタイプをもち、かつ近縁にない患者の RF の H、L 鎖可変部領域遺伝子がいくつか単離され、解析された結果 H 鎖、L 鎖ともにそれらの遺伝子配列は極めて高い相同性を示すことが明らかになった。我々も生医研感染防御学部門渡辺武教授の研究グループと共同で RA 患者リンパ球とマウスミエローマ細胞を融合して樹立したヒト型 RF 産生ハイブリドーマ株からこの RF 可変部領域の遺伝子を単離し、解析を行った。得られた H 鎖、L 鎖の遺伝子配列並びにそれから推測されるアミノ酸の一次構造は報告されたものと高い相同性が見られたことから、RF の可変部遺伝子は同一か極めて類似した胚細胞系列の遺伝子セグメントを用いていることが推測された。

H. 温泉浴による鎮痛作用機序の研究 (田原亨、延永正)

温泉浴ないし温水浴によって鎮痛効果が得られることは周知であるが、その機序については不明の点が多い。われわれは内因性オピオイドペプチドである β エンドルフィン (β -E) に着目し、泉浴によるその血漿中濃度の変動を検討した。その結果血漿 β -E は慢性疼痛疾患である慢性関節リウマチ (RA) において低値を示す傾向がみられたものの、単純泉浴、人工炭酸泉浴、淡水浴のいずれ (40°C、10分間浴) によっても有意の変動を示さなかった。ただ運動浴のように浴中で運動すると増加するものが比較的多くみられた。したがって少なくとも血中 β -E 値から、温泉浴、温水浴による鎮痛効果を説明することは出来なかった。

学会発表

1. 和田哲也、田原亨、江崎一子、延永正：1989、免疫複合体およびリウマトイド因子が高値を示したDLE様紅斑の一例、第204回・日本内科学会九州地方会（福岡）2. 18.
2. 藤井郁夫、野中史郎、田原亨、吉岡和則、和田哲也、安田正之、神宮政男、延永正：1989、膠原病における膝炎の検討 同上
3. 和田哲也、吉岡和則、延永正：1989、掌蹠膿胞症に伴う骨関節炎の一例、第34回・九州リウマチ研究会（沖縄）3. 18.
4. 大塚栄治、延永正：1989、新しいARA リウマチ診断基準の評価 同上
5. 末永康夫、延永正：1989、Shulman 症候群の一例 同上
6. 神宮政男、和田哲也、藤井郁夫、野中史郎、延永正：1989、慢性関節リウマチ（RA）単核球のIL-1 β およびIL-2産生に対する寛解導入剤の影響、第86回日本内科学会総会（京都）4. 1～3.
7. 安田正之、延永正：1989、抗細胞骨格抗体の検出とその臨床的意義 同上
8. 塩川左斗志、スパンフーチャラン、戸松俊治、服巻保幸：1989、 γ グロブリン遺伝子における多型の形成機構、第51回日本血液学会総会（前橋）4. 6～8.
9. 田原亨、藤井郁夫、安田正之、延永正：1989、CNS症状を呈したMCTDの一例、第205回日本内科学会九州地方会（別府）5. 13.
10. 末永康夫、和田哲也、安田正之、延永正：1989、橋本病に特発性血小板減少性紫斑病を合併した一例 同上
11. 神宮政男、吉岡和則、和田哲也、延永正：1989、アジュバント関節炎に対する各種活性酸素 scavenger の効果、第33回日本リウマチ学会総会（東京）5. 25～27.
12. 安田正之、和田哲也、野中史郎、延永正：1989、ワークショップ：抗リウマチ剤の臨床評価 同上
13. 安田正之、延永正：1989、慢性リウマチに対するBucillamineの治療効果の検討 同上
14. 田原亨、神宮政男、延永正：1989、ヒト滑膜細胞および軟骨細胞に対するIL-1 β の影響 同上
15. 和田哲也、江崎一子、田原亨、延永正：1989、免疫複合体およびリウマトイド因子が高値を示したDLE様紅斑の一例 同上
16. 野中史郎、安田正之、江崎一子、延永正：1989、膠原病患者末梢単核球のin vitro免疫グロブリン産生に対するSACの影響 同上
17. 大塚栄治、吉岡和則、藤井郁夫、野中史郎、田原亨、安田正之、神宮政男、延永正：1989、慢性関節リウマチの胃内視鏡所見と胃膜血流の検討 同上
18. 大塚栄治、安田正之、神宮政男、延永正：1989、慢性関節リウマチの新基準の評価 同上
19. 藤井郁夫、野中史郎、和田哲也、田原亨、吉岡和則、安田正之、神宮政男、延永正：1989、

膠原病に於ける腓機能障害について 同上

20. 吉岡和則、神宮政男、延永正：1989、活性酸素による滑膜細胞障害に対するヒアルロン酸の影響 同上
21. 黒木健文、江崎一子、延永正：1989、膠原病に伴う骨粗鬆症 同上
22. 安田大助、安田正之、友岡和久、延永正：1989、膠原病患者の血漿心房性ナトリウム利尿ペプチド 同上
23. 安田正之、延永正：1989、結合組織疾患における抗細胞骨格抗体の検出と臨床的意義、第17回日本臨床免疫学会総会（広島）6. 7～9.
24. Shingu. M., N. Miyasaka M. Nobunaga K. Nishioka : 1989, Production of BSE-2 /Interleukin 6 by endothelial cell and vascular smooth muscle cells. 53rd American College of Rheumatology (Cincinnati) 6. 14.
25. 神宮政男、田原亨、吉岡和則、延永正：1989、組織破壊における活性酸素の関与、第10回日本炎症学会（東京）7. 20～21.
26. 吉岡和則、神宮政男、延永正：1989、血管内皮細胞障害に対するヒアルロン酸の影響 同上
27. 和田哲也、神宮政男、安田正之、江崎一子、延永正：1989、IL-1 および TNF 産生に対する免疫調節剤の影響 同上
28. 黒木健文、神宮政男、延永正：1989、ヒト骨芽細胞に対するサイトカインの影響 同上
29. 野中史郎、安田正之、江崎一子、延永正：1989、Seronegative RA 患者末梢単核球の in vitro リウマチ因子産生能について、第4回 RF・IC 研究会（東京）8. 26.
30. 江崎一子、延永正：1989、ヒトモノクローナルリウマトイド因子 VH 領域遺伝子の単離と解析 同上
31. 江崎一子：1989、シンポジウム《RF 定量法標準化について》定量法について（ネフェロメトリー法、TIA 法） 同上
32. 末永康夫、安田正之、延永正：1989、CNS-lupus の治療、特にステロイド使用量についての検討、第206回日本内科学会九州地方会（熊本）9. 2.
33. Nobunaga. M., K. Yoshioka., M. Yasuda and M. Shingu : 1989, A Proposal of diagnostic criteria for polymyalgia rheumatica. X VIII th ILAR Congress of Rheumatology (Rio de Janeiro, Brazil) 9. 17～23.
34. Ezaki, I., M. Shingu., M. Nobunaga : 1989, IgG rheumatoid factor in rheumatoid arthritis : response to DMARD and relationship to disease activity 同上
35. 和田哲也、安田正之、延永正、藤井郁夫：1989、急性腹症と腓機能異常を呈した慢性関節リウマチに伴う続発性アミロイドーシスの一例、第35回九州リウマチ研究会（別府）9. 30.
36. 大塚栄治、吉岡和則、末永康夫、安田正之、延永正：1989、慢性関節リウマチに合併した続発性アミロイドーシスの臨床的検討 同上

37. 末永康夫、安田正之、延永正：1989、CNS-lupus の治療、特にステロイド使用量についての検討 同上
38. 安田正之、延永正：1989、細胞骨格による補体の活性化、第1回九州臨床補体研究会（福岡）11. 11.
39. 友岡和久、安田正之、延永正：1989、悪性関節リウマチの補体像 同上
40. 和田哲也、安田正之、延永正：1989、頑固な腹痛を主訴とした二次性アミロイドーシスの一例、第207回日本内科学会九州地方会（沖縄）11. 12.
41. 神宮政男、延永正：1989、ハイポクロライトによる補体活性化、第19回日本免疫学会総会（札幌）11. 14～16.
42. 和田哲也、安田正之、神宮政男、延永正：1989、血管炎とアルカリ性 RNase、特に第Ⅷ因子関連抗原との関係について 同上
43. 山本政弘、和田哲也、牟田浩実、安田正之、延永正：1989、特異な神経症状を示した SLE の2例、厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班・第2回総会（東京）1. 26～27.
44. 和田哲也、江崎一子、一番ヶ瀬義彦、延永正：1990、リウマトイド因子の変動をみた B 型肝炎の二例、第28回肝疾患治療懇話会（福岡）2. 3.
45. 牟田浩実、和田哲也、山本政弘、末永康夫、安田正之、延永正：1990、特異な神経症状を呈した SLE の二例、第208回日本内科学会九州地方会（福岡）2. 17.
46. 浜田修二、和田哲也、塩川左斗志、山本政弘、安田正之、延永正：1990、胸水中に形質細胞の増加をみた原因不明の胸膜炎の一例 同上
47. 安田正之：1990、抗リウマチ剤の少量2剤併用療法による慢性関節リウマチの治療成績、第4回関西リウマチ学会総会（出雲）3. 2～3.
48. 塩川左斗志、安田正之、延永正：1990、2組のプライマーペアを用いた PCR 法による HTLV-1 ゲノム検出の試み、日本血液学会（東京）3. 29～31.

原著論文

1. Nobunaga. M : 1989, Efficacy of Sustained Release Ketoprofen (RPY-001) in Rheumatoid Arthritis. Suppl to JAMA SEA March, 18～22.
2. Nobunaga. M., K. Yoshioka, M. Yasuda, and M. Shingu : 1989, Clinical studies of Polymyalgia Rheumatica. A proposal of diagnostic Criteria. Jap. J. Med, 28 : 452～456.
3. 延永正、藤井郁夫ほか：1989、慢性関節リウマチに対する E-0710 の長期投与試験成績、薬理と治療、17、7.
4. 延永正、神宮政男、立川啓二ほか：1989、慢性関節リウマチに対する E-0710 の臨床評価、診療と新薬、26,4 : 63～94.
5. Shingu. M, S. Nonaka, M. Nobunaga, N. Ahamadzadeh : 1989, Possible Role of H₂O₂-Mediated

Complement Activation and Cytokines-Mediated Fibroblasts Superoxide Generation on Skin Inflammation. *Dermatologica*, 179 : 107~112.

6. Shingu. M, K. Tatsukawa, M. Nobunaga, : 1989, Intracellular contents of cyclic nucleotides in neutrophils and lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res*, 281 : 203~205.
7. Shingu. M, K. Yoshioka, M. Nobunaga, T. Motomatsu : 1989, C1q binding to human vascular smooth muscle cells mediates immune complex deposition and superoxide generation. *Inflammation* 13 : 561~569
8. Shingu. M, K. Yoshioka, M. Nobunaga, : 1988, The role of lipoproteins on vascular endothelial cell activation. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol* II(3) : 147~154.
9. Oishi, S., M. Shingu, I. Ezaki, M. Nobunaga : 1990, Rheumatoid factor modulation of neutrophil superoxide generation enhancing activity of preformed immune complexes. *Rheumatol. Int.*, 10 : 9~12.
10. 神宮政男、藤井郁夫、大塚栄治、野中史郎、江崎一子、延永正 : 1989、寛解導入剤に反応したRA患者血中の各クラス別リウマトイド因子の変動、*リウマチ科*、2、(1) : 135~138.
11. 神宮政男 : 1989、SLEにおける臨床検査とその意義、*リウマチ科*、1 : 788~797.
12. Yasuda, M., M. Ono, T. Naono, and M. Nobunaga : 1989, Multiple rheumatoid bursal cysts. *J. Rheumatol*, 16, (7) : 986~988.
13. 安田正之、延永正 : 1989、成人T細胞白血病および伝染性単核球症における抗細胞骨格抗体の検出と臨床的意義、*臨床血液*、30、(7) : 1005~1010.
14. Ezaki. I., M. Shingu, I. Fujii, T. Tawara, K. Yoshioka, and M. Nobunaga : 1990, Effects of SH-group-containing compounds on neutrophil functions. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 3(1) 11~17.
15. 和田哲也、安田正之、大塚栄治、延永正 : 1989、慢性リウマチに対する免疫作用剤の2剤併用治療法—第2報—、*九州リウマチ*、8 : 35~38
16. Yamamoto, M., H. Ideguchi, J. Nishimura, H. Nawata, S. Inaba, K. Tokunaga, H. Kiyokawa, Y. Maeda : 1990, Treatment of platelet alloimmunization with cyclosporin A in a patient with aplastic anemia. *Am. J. Hemat.* 33 : 220~221
17. Ishii. E., I. H. Nakayama, N. Hayabuchi, T. Hara, Y. Mizuno, M. Yamamoto ; 1989, Treatment of CNS involvement of non-Hodgkin's lymphoma with short term cerebrospinal irradiation, high-dose chemotherapy, and autologous bone marrow transplantation -a case report of a 12-year-old patient. *Am. J. Clin. Onco.*, 12, 2 : 132~136.

18. Shiokawa, S., S. Fucharoen, G. Fucharoen, S. Tomatsu, Y. Fukumaki : 1989, Heterogeneity of the γ -Globin Gene Sequences in Japanese Individuals ; Implication of Gene Conversion in Generation of Polymorphisms. *J. Biochem*, 105 : 184~189.
19. Hirata, J., H. Sato, H. Takahira, S. Shiokawa, T. Endo, J. Nishimura, M. Katsuno, S. Masuda, R. Sasaki, Y. Fukumaki : 1989, A Novel CD10-positive Erythroid Cell Line, RM10, Established from a Patient with Chronic Myelogenous Leukemia. *Leukemia*, 4 , 365-372, 1990
20. Matsunaga, E., S. Shiokawa, H. Nakamura, T. Maruyama, K. Tsuda, Y. Fukumaki : Molecular Analysis of the Gene of the α 1-Antitrypsin Deficiency Variant, Mnichinan. *Am. J. Hum Genet*, *Am. J. Hum. Genet.* 46, 602-612, 1990
21. 友岡和久 : 1989、慢性関節リウマチにおける補体活性化と免疫複合体可溶性能の検討、福岡医学雑誌80、(10) : 455~466.
22. Yoshida, F : 1989, Effect of bathing in cold spring water on patients with rheumatoid arthritis—Comparative study with bathing in hot spring water—, *日温気物医誌*, 52, 4 : 171~180.
23. Ahmadzadeh, N., M. Shingu, M. Nobunaga : 1989, Iron-binding proteins and free iron in synovial fluids of rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatology*, 8, 3 : 345~351.
24. 田原亨、安田正之、延永正 : 1989、経過中びらん性関節炎を生じた全身性エリテマトーデスの2例、*日本臨床免疫学会雑誌*、12、(2)252~258.
25. 田原亨 : 1989、カプトプリルでコントロールしえた強皮症腎の1症例、*九州リウマチ*、8 : 99~101.
26. 吉岡和則、高野総一郎、安田正之、延永正 : 1989、慢性関節リウマチにおける手のX線所見と疾患活動性、*リウマチ*、29,(2) : 105~109.
27. 田中正文、野中史郎、安田正之、吉岡和則、延永正 : 1989、肺線維症を伴ったループス肺炎の一例、*九州リウマチ*、8 : 82~85
28. Fijii, I., M. Shingu, M. Nobunaga : 1990, Monocyte activation in early onset rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* in press.
29. 藤井郁夫、田中正文、大塚栄治、安田正之、神宮政男、延永正 : 1989、MCTDに合併した肝硬変症の一例、*臨床と研究*、66、(11) : 178~180.
30. 藤井郁夫、田中正文、大塚栄治、安田正之、神宮政男、延永正 : 1989、混合性結合組織病に合併した肝硬変症の一例、*九州リウマチ*、8 : 94~98
31. 安田大助、安田正之、友岡和久、延永正 : 1989、膠原病患者の血漿心房性ナトリウム利尿ペプチド、*医学のあゆみ*、151、(8) : 455~456
32. 超育松、安田正之、山本政弘、塩川左斗志、延永正 : 1990、ラットアジュバント関節炎に対するHe-Neレーザー照射の効果、*日温気物医誌*53(2) : 95~100

33. Nobunaga. M, etal : 1998, Mixed connective tissue disease—a preliminary diagnostic criteria. Jap. J. Rheumatol., (14) : 263-270.
34. 延永正ほか：1989、悪性関節リウマチの改訂診断基準の提唱、リウマチ、29(4)：268～276
35. 延永正、海老原昭夫：慢性リウマチに対する RPY-001 の薬効評価、薬理と治療、17(7)：3291～3310

班 研 究

1. 延永正ほか：1989、九大生医研における温泉理学療法の実態、大分県温泉調査研究報告、40、3. 1989.
2. 和田哲也、江崎一子、田原亨、延永正：1989、リウマトイド因子および血中免疫複合体が高値を呈したディスコイド様紅斑の1例、厚生省特定疾患系統的脈管障害調査研究班1988年度研究報告書：59～61
3. 吉岡和則、神宮政男、延永正：1989、血管内皮細胞、滑膜細胞に対する活性酸素障害とそれに及ぼすヒアルロン酸の影響：同上136～138
4. 田原亨、神宮政男、延永正：1989、滑膜細胞および軟骨細胞の各種メディエータ産生に対するサイトカインの影響：同上139～142

総 説

1. 延永正：1989、リウマチ性疾患の診断・治療—最近の進歩—、大分県医学会雑誌、7(2)：105～108.
2. 延永正：1989、リウマチ性疾患の治療法—総論、臨床免疫、21：419-424.
3. 延永正、野中史郎：1989、正しい治療薬の使いかたの実際・GST と AF、Medical Practice、6(7)：1131～1134.
4. 延永正：1989、慢性関節リウマチと温泉療法、総合リハビリテーション、17(8)：69～73.
5. 延永正：1989、慢性関節リウマチにおけるいわゆる局所冷凍療法について、リウマチ、29(3)：231.
6. 延永正：1989、慢性関節リウマチの早期診断は可能か、リウマチ科1：159～164.
7. 延永正：1989、生体リズムからみた関節疾患、CLINICIAN、383：72～73.
8. 神宮政男、延永正：1989、薬剤特性を生かした使い方、坐剤型抗炎症薬、臨床医、15(9)：24～26.
9. 神宮政男、大塚栄治：1989、MCTD とシェーグレン症候群との関連、医学のあゆみ、151(3)：160.
10. 神宮政男、延永正：1989、新しい免疫調節剤、内科、63(2)：245～252.
11. 神宮政男：1989、活性酸素と組織障害・疾患、臨床免疫、21(2)：224～239.

12. 神宮政男、大塚栄治：1989、膠原病—進歩と問題点、主要な臓器病変・消化器病変、最新医学、45：270～276.
13. 安田正之、延永正：1990、慢性関節リウマチ、体の科学、150：83～86.
14. 延永正：1989、リウマチの新しい診断基準、リウマチエキスパート No 5：6.
15. 延永正：1989、リウマチと消化性潰瘍についての疫学調査、リウマチエキスパート No 6：2.
16. 延永正：1989、慢性関節リウマチに対するヨモギ浴の効果、日本医事新報、3427：125.

著 書

1. 延永正：1989、慢性関節リウマチ・膠原病の薬物治療—臨床評価—、リウマチ学、同文書院、東京、PP.
2. 延永正、識部元広：1989、Sjögren 症候群と唾液腺疾患、新消化器病学、1. 消化管、医学書院、東京、PP735～738.
3. 延永正、轟木峻：膠原病と消化管病変、同上 PP738～740.
4. 延永正、友岡和久：アミロイドーシスと消化管病変、同上PP743～745.
5. 延永正、大塚栄治：1989、慢性関節リウマチ、図説内科診断治療講座12. リウマチ性疾患、メジカルビュー社、東京、PP96～101.
6. 延永正：1989、ロベンザリット、リウマチ・膠原病の免疫療法—最近の進歩— (塩川優一編)、医薬ジャーナル社、大阪、PP45～52.
7. 延永正：1989、慢性関節リウマチと痛み、非ステロイド性抗炎症剤の鎮痛作用のメカニズム、ライフサイエンス出版、東京、PP10～11.