

臨床免疫学部門

Department of Clinical Immunology

当部門の研究テーマはこの1年間特に変わったことはない。すなわち厚生省の研究班には引き続き班員として加わり、夫々の研究を続けるとともに、慢性関節リウマチの早期診断並びに治療に関する研究、温泉治療学に関する研究も続行した。

人事面では米国留学中の安田正之助手が5月30日に帰国し、復職した。また油布祐二医員が5月31日付けで九大第三内科に帰学、代わって高野総一郎研修医が九大第三内科より1年間の予定で出張してきた。10月13日には和田哲也（川崎医大、昭和55年卒）が医員として入局した。

A. 慢性関節リウマチ（延永正、神宮政男、立川啓二、江崎一子、大塚栄治、友岡和久、ナジメチン アハマザダデー、藤井郁夫、野中史郎）

A. a. 慢性関節リウマチの予後の変遷

慢性関節リウマチ（RA）の治療はこの10年間に随分進歩したと思われる。すなわち新薬の開発とともにリハビリテーションや外科手術の手技が著しく進歩したからである。そこで昭和25年以降当科に入院した患者を年代順に3群に分けて予後の比較をしてみた。その結果関節破壊ならびに機能障害の進行速度は年とともに次第に遅くなっており、昭和50年代の患者は30年代や40年代の患者に比べて有意差がみられた。このことからRA治療法は確かに進歩しており、病気の進行や機能障害の進行を遅らせていることが明らかとなった。特に最近10年間の進歩が著しいといえる。

以上のような治療の進歩が何によってもたらされたのかを知るのは困難であるが、使用された薬剤を調べた範囲ではやはり金剤やD-ペニシラミンを中心とした免疫作用剤の影響が大きいことが示唆された。

このような結果からRA患者の長期予後も改善している可能性があると思われたのでアンケート調査によってこの点を検討した。その結果、発病後12年経過した患者の状態は、寛解17%、改善42%、不変11%、悪化30%であり、機能障害度（class）はⅠ. 20%、Ⅱ. 43%、Ⅲ. 31%、Ⅳ. 7%であった。この成績は1948年のRagan, 1957年のDuthieらの成績と有意差がなく、この30年間に長期予後に関してはほとんど改善がみられていないという結果であった。

A. b. リウマトイド因子

IgGに対する自己抗体であるリウマトイド因子（RF）の臨床的意義については諸説がある。生体にとって有益であるとするもの、有害であるとするもの等である。

R Fには I g Gや I g A など各クラスのもの知られているが、夫々の役割についても不明の部分が多い。

免疫複合体は好中球や単球を活性化し、各種メディエーターを遊離させるが、R A患者血清より単離したリウマトイド因子は免疫複合体のかかる作用を抑制した。一方、R A患者血清より単離した intermediate size 免疫複合体の好中球活性化作用に対しては、リウマトイド因子はむしろ軽度促進的に作用した。R A血清中の免疫複合体は I g Gとリウマトイド因子の complex で構成されており、もはやリウマトイド因子はこれ以上結合する余地がなく、また、リウマトイド因子単独でも好中球活性化作用を示すことから、上記のリウマトイド因子による促進作用はリウマトイド因子単独の活性化作用によるものと思われる。単離リウマトイド因子はほとんど IgM クラスであり、以上より、IgM リウマトイド因子は免疫複合体との interaction により、生体防衛的に作用する事が示唆された。

免疫複合体は補体を活性化し、起炎的に働くが、この作用は IgG リウマトイド因子により増強されるのに対し、IgM リウマトイド因子は抑制する。従って、IgM リウマトイド因子は生体防衛的に、逆に IgG リウマトイド因子は起炎的に作用する事が示唆された。R A血中のクラス別リウマトイド因子は必ずしも疾患活動性を反映しないが、本成績から、IgM リウマトイド因子／IgG リウマトイド因子比が活動性を左右する事が示唆された。

B. 悪性関節リウマチと補体（神宮政男、友岡和久、安田正之、延永 正）

I Cによる補体の活性化は一般にはC H50の低下によって示されるが、C 3の分解産物であるC 3 dの測定によっても推測しうる。実際血清C 3 d値は悪性関節リウマチ（MRA）において有意の高値を示し、R Aとは有意差が認められた。さらにI CによるC 3の消費を考慮してC 3 d／C 3で表すとその差はもっと顕著になりMRAで著しい高値を示した。

MRAの血管炎にI Cが関与していることは多くの臨床的、実験的事実より間違いないと思われるが、その機序はなお明らかでない。従来の研究で血管内皮細胞や平滑筋細胞にはFcやC 3 bに対するレセプターは無いがClqに対するレセプターはあることが分かった。Clqは補体第1成分C1のフラグメントであるから、これを介してI Cが血管壁に沈着することが考えられる。Clqがこれらの細胞に付いた場合いかなる変化が起こるかをみた。臍静脈からとった平滑筋細胞の場合C lqを加えても活性酸素の生産は増加しなかったがプロスタグランジン（P G）E 2の生産は増加した。よってI CがClqを介して起炎的に働くことが推察される。

C. 新しい抗核抗体（江崎一子、野中史郎、安田正之、延永 正）

混合性結合組織病（MCTD）のhallmarkは抗RNP抗体の高値である。抗RNP抗体は蛍光抗体法ではspeckled型に染色されるので、逆にこの型の抗核抗体（ANF）高値の時はMCTDを疑う位である。

レイノー症状を主訴として来院した患者がこの型のANF高値を示したので、さらに詳しく調べたところ、抗RNP抗体はもちろんその他の既存のいずれのANFとも異なることが明らかとなった。そこでこの抗原に患者の名前をとってかりにKa抗原と名付けたが、これが真に新しいANFであるかどうかはなおしばらく経過をみる必要があろう。なお本患者は現時点では従来の膠原病のいずれにも属さず unclassified connective tissue disease とした。また同様の抗体はELISA法でしらべたところSLEの34例中2例、MCTDの13例中1例に見出され、疾患特異性はないもののようである。

D. 細胞骨格の免疫病理学的意義 (安田正之、江崎一子、延永 正)

細胞骨格は細胞小器官や核を細胞質に固定するなどの細胞の形態を整える物として知られていたが、近年細胞運動や細胞内物質移動に関与することが知られつつある。本研究は、膠原病の病態を解明する手段として、細胞骨格の果す役割を検討するものである。

第一に、細胞骨格の一部が補体を活性化する能力を有し、活性化された補体成分が細胞骨格上に検出しうることを証明した。この補体活性化能は、血管内皮細胞などの中胚葉由来の細胞で著明であった。

第二に、膠原病では、抗核抗体やリウマトイド因子などに代表される自己抗体の出現頻度が高く、病因の1つとして注目されているが、自己抗体の1つとして細胞質に対する抗体の出現も知られつつある。したがって、細胞質成分のうち細胞骨格に対する抗体を培養細胞を用いて、3種類の細胞骨格に対し、クラス別に測定し、その臨床的意義を検討している。

E. 温泉治療学 (藤井郁夫、延永 正)

冷泉である寒の地獄泉に入浴すると血中ならびに尿中ノルアドレナリンが増加することから、本泉浴は交感神経刺激的に働くことが推測されたが、このことは心電図R-R間隔の測定による自律神経機能検査からも推定された。すなわち14℃の冷水単回浴によってR-R間隔の変動係数CVは6例中5例において低下したからである。これに対して40℃の温泉単回浴では上昇と低下が相半ばし一定の傾向を示さなかった。

業 績 目 録

1) 原著論文

1. 徳松 誠・延永 正: 1985. RA患者におけるリウマチ活動性と血清尿酸値. 尿酸9: 10 7-111.
2. 神宮政男・轟木 峻・延永 正: 1986. リウマトイド炎症のメデエイター; 活性酸素.

リウマチ 25 : 452-455.

3. Takahashi,H.,T.Motomatsu and M.Nobunaga: 1986. Influences of water deprivation and fasting on hypothalamic,pituitary and plasma opioid peptides and prolactin in rats. *Physiology & Behavior* 37 : 603-608.
4. Takahashi,H.,T.Motomatsu,H.Nawata,K.Kato,H.Ibayashi and M.Nobunaga: 1986. Influences of feeding and drinking on circadian rhythms of opioid peptides in plasma, hypothalamus and pituitary gland in rats. *Physiology & Behavior* 37 : 609-614.
5. 織部元広・織部和宏・延永 正・神宮政男: 1986. 慢性関節リウマチおよび悪性関節リウマチにおける血清並びに尿 β 2-microglobulin. 九州リウマチ 5 : 6-9.
6. 織部元広・織部和宏・延永 正: 1986. Azathioprine が有用であった慢性関節リウマチ 6 例の臨床的検討. 九州リウマチ 5 : 50-55.
7. 生野英祐・吉岡和則・延永 正: 1986. 慢性関節リウマチにおけるメチル B12 の筋肉内投与の経験. 九州リウマチ 5 : 145-150.
8. 徳松 誠・大塚栄治・延永 正: 1986. クリプトコッカス髄膜炎を合併した S L E の 1 例. 九州リウマチ 5 : 165-169.
9. 西岡久寿樹・田中恒男・延永 正: 1986. 慢性関節リウマチに対する E B -382 (Alminoprofen) の薬効検定. リウマチ 26 : 210-220.
10. 吉岡和則・神宮政男・延永 正・織部元広: 1986. 慢性関節リウマチ患者血清及び好中球の血管内皮細胞への影響. 炎症 6 : 291-294.
11. Yasuda,M.,R.A. Good and N.K. Day: 1986. Partial purification and characterization of feline gamma-like interferon. *Prep.Biochem.* 16 : 217-226 .
12. 延永 正: 1986. 慢性関節リウマチの病像の変遷. リウマチ 26 : 35-40.
13. 延永 正・大石省一郎・ほか: 1986. 慢性関節リウマチに対する E B -382 (Alminoprofen) の長期臨床試験成績. 薬理と治療 14 : 2673-2694.
14. Oribe,M.,M.Shingu and M.Nobunaga: 1986. Serum alkaline ribonuclease derived from vascular endothelial cells is raised in patients with rheumatoid vasculitis. *Ann.Rheum. Dis.* 45 : 937-940.
15. Todoroki,T.,M.Shingu and M.Nobunaga: 1986. Superoxide generation by synovial fluid neutrophils enhanced by immune complexes and suppressed by rheumatoid factor in synovial fluid. *Rheum.Int.* 6 : 133-137.
16. 東 威・菅原幸子・延永 正・ほか: 1986. 早期慢性関節リウマチに対する金、D-P および非ス剤の長期比較臨床研究. リウマチ 26 : 200-209 .
17. 藤井郁夫・延永 正・吉田史郎: 1986. 冷水浴の自律神経機能に及ぼす影響. 大分県温泉調査研究会報告 37 : 24-27.
18. 織部元広・立川啓二・藤井郁夫・ほか: 1987. 慢性関節リウマチにおけるチアプロフェン

酸（スルガム®錠）の使用経験． 臨床と研究 64：682－686．

班研究報告

1. 延永 正・友岡和久・江崎一子：1986. MRAにおけるC3dの検討． 厚生省特定疾患・系統的脈管障害調査研究班、1985年度研究報告書 280－283．
2. 延永 正・神宮政男・吉岡和則・藤井郁夫：1986. 培養血管平滑筋細胞のClqレセプターとその機能（第2報）． 同上 278－279．
3. 野中史郎・延永 正：1986. 診断手引きの再検討． 厚生省特定疾患・混合性結合組織病調査研究班、昭和60年度研究報告書 43－48．
4. 延永 正・野中史郎・江崎一子：1986. UCTDの1例－特にその抗核抗体について－． 同上 209－215．
5. 延永 正・野中史郎・江崎一子・立川啓二：1986. MCTDにおけるリウマチ因子． 同上 223－227．

2) 総 説

1. 延永 正：1986. リウマチ因子の定量． SRL宝函 10：12－15．
2. 延永 正：1986. 慢性関節リウマチ治療薬 ロベンザリッド． 薬事新報 1390：678－680．
3. 延永 正：1986. 温泉と発癌． 日本医事新報 3239：135．
4. 延永 正：1986. 慢性関節リウマチ． 臨床と研究 63：1507－1512．
5. 延永 正：1986. リウマチ疾患における免疫仮説． 病態生理 5：417－422．
6. 延永 正：1986. 抗炎症薬の進歩． 現代医療 18：1907－1911．
7. 延永 正：1986. 慢性関節リウマチ． Physicians' Therapy Manual 3：8(5)
8. 塩川優一・延永 正・熊谷勝男・細田泰弘：1986. リウマチの免疫学的アプローチと治療． 実験医学 4：674－688．
9. 延永 正・小宅和俊：1986. 慢性関節リウマチ． 内科 58：498－503．
10. 神宮政男：1986. 免疫複合体病における活性酸素の役割－補体活性化の過程で生成した活性酸素がリンパ球、好中球などを傷害． 化学と生物 24：631－632．
11. 延永 正：1986. 慢性関節リウマチのリハビリテーション． 治療学 17：485－489．
12. 江崎一子・延永 正：1986. 免疫複合体の測定法－補体消費能試験を中心として－． 臨床病理 69：25－34．
13. 延永 正：1986. RAの保存的基礎療法． いずみ：4－7．
14. 酒井好古・友岡和久・江崎一子・安田正之・延永 正：1986. 補体による免疫複合体の可溶化． Immunohematology 8：423－428．
14. 延永 正：1987. 慢性関節リウマチ 日医会誌 97：199－204．
15. 延永 正：1987. 早期診断，早期治療の可能性． 日医会誌 97：707－709．

3) 著 書

1. 延永 正: 1985. 慢性関節リウマチ (R A) の病因と病態および治療面からみた非ステロイド性鎮痛抗炎症剤の位置づけと選択基準. 非ステロイド性鎮痛抗炎症剤の上手な使い方—薬物療法の問題点と対策—, (株) ICO, pp 1—10.
2. 塩川優一・七川敏次・延永 正・柏崎禎夫・水島 裕・武田克之・早川律子・青木虎吉・辻 陽雄・菅原幸子: 1985. 非ステロイド性消炎・鎮痛剤含有貼付剤の臨床効果と有用性評価. Symposium: 第一回経皮吸収型製剤シンポジウム, Therapeutic Research 3: p p 1099—1116.
3. Kasukawa, R., T. Tojo, S. Miyawaki, H. Yoshida, K. Tanimoto, and M. Nobunaga, et al.: 1987. Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. Mixed connective Tissue Disease and Anti-nuclear Antibodies. Excerpta Medica, Amsterdam, pp 41—47.
4. Nonaka, S., K. Tatsukawa, and M. Nobunaga: 1987. Peripheral blood lymphocyte subsets and functions in mixed connective tissue disease. Ibid 207—211.

4) 学会発表

1. Nobunaga, M.: Metal binding proteins in the synovial inflammation of rheumatoid arthritis. 2nd World Conference on Inflammation. Monte-Carlo, 3. 19—22, 1986.
2. Nobunaga, M.: Loxoprofen sodium as an anti-inflammatory drug in the treatment of rheumatoid arthritis. same as above.
3. 延永 正・江崎一子・大塚栄治・他: シェーグレン症候群におけるリウマチ因子の病因的意義. 第83回日本内科学会講演会 (東京) 4. 5, 1986.
4. 神宮政男: 活性酸素と炎症. 第2回大分県リウマチ懇話会 (大分) 4. 17, 1986.
5. 藤井郁夫・延永正: 冷水浴の自律神経機能に及ぼす影響. 第51回日本温泉気候物理医学会総会 (宇奈月) 4. 23—24, 1986.
6. Nobunaga, M.: Does the treatment of rheumatoid arthritis really progress? 第6回韓国リウマチ学会 (ソウル) 5. 9, 1986.
7. Shingu, M.: Complement activation and vascular damage by hydrogen peroxide. International symposium on the biological roles of reactive oxygen species in skin (京都) 5. 12—14, 1986.
8. 延永 正: R A 治療における免疫調節剤の意義. 第1回長崎リウマチ研究会 (長崎) 5. 23, 1986.
9. 野中史郎・江崎一子・立川啓二・他: MCTDにおけるリウマチ因子. 第30回日本リウマチ学会総会 (横浜) 5. 29—30, 1986.

10. 神宮政男・轟木 峻・延永 正：In vitro におけるリウマチ因子の変性 IgG 依存性補体活性化抑制作用。同上
11. 大石省一郎・吉岡和則・神宮政男・他：クローン病を合併した RA の 1 例。同上
12. 江崎一子・延永 正・中橋 卓・他：免疫比濁法によるリウマチ因子定量法－レーザーネフェロメーター法との比較。同上
13. ナジメディン アハマザデー・神宮政男・延永 正：関節液中のセルロプラスミン、トランスフェリンおよびフェリチン（第二報）。同上
14. 立川啓二・大石省一郎・藤井郁夫・他：可溶性抗原によるリンパ球幼若化反応に及ぼす金剤の影響について。同上
15. 大塚栄治・江崎一子・延永 正・他：慢性関節リウマチに合併したアミロイドーシス（リウマチ因子、HLA、口唇唾液腺生検について）。同上
16. 江崎一子：イムノブロットィング法による LMW IgM の検出。同上
17. 友岡和久・延永 正・酒井好古：悪性関節リウマチにおける C 3 d の検討。同上
18. 油布祐二・大塚栄治・立川啓二・他：16番染色体逆位を伴い、骨髓に異常好酸球を認めた急性骨髓単球性白血病（AMMoL）の 1 例。第193 回日本内科学会九州地方会（大分）5. 31, 1986.
19. 大塚栄治・延永 正・高木 厚：豊胸術後、慢性甲状腺炎、シェーグレン症候群を合併した 1 例。同上
20. 吉田史郎・延永 正：RA の治療効果判定のための ADL 評価項目。第23回日本リハビリテーション医学会総会（長崎）6. 5－6, 1986.
21. 野中史郎・江崎一子・立川啓二・他：Speckled 型抗核抗体陽性の分類不能膠原病（UCTD）の 1 例。第14回日本臨床免疫学会総会（東京）6. 19－21, 1986.
22. 江崎一子・野中史郎・神宮政男・他：UCTD と思われる 1 症例に検出された抗核抗体の対応抗原について。同上
23. 友岡和久・延永 正・酒井好古：RA と SLE における免疫複合体可溶化現象の検討。同上
24. 大塚栄治・藤井郁夫・小宅和俊・他：慢性関節リウマチに合併する消化性潰瘍の内視鏡的検討。第47回日本消化器病学会九州地方会、第41回日本消化器内視鏡学会九州地方会（大分）6. 20－21, 1986.
25. 大塚栄治：症例検討：レイノー症状、筋力低下、手指硬化を主訴とする 1 症例。九州地区リウマチ教育研修会（大分）7. 20, 1986.
26. 神宮政男・藤井郁夫・大石省一郎・他：免疫学的刺激ヒト好中球による Superoxide dismutase(SOD), Superoxide および Protease の細胞外遊離。第 7 回日本炎症学会（東京）7. 25－26, 1986.
27. 神宮政男・吉岡和則・藤井郁夫・他：ヒト血管平滑筋細胞における Superoxide および P

GE 2 産生と Clq レセプター. 同上

28. 安田正之・Ewert Linder : 血管内皮細胞による補体の活性化. 第23回補体シンポジウム (筑波) 8. 4-6, 1986.
29. 神宮政男・野中史郎・友岡和久・他: 活性酸素による補体活性化. 同上
30. 神宮政男・江崎一子・延永 正: 免疫複合体による補体活性化に対するリウマチ因子の影響. 同上
31. 荒井啓行・吉川敏一・神宮政男: 虚血とフリーラジカル. 活性酸素およびフリーラジカルの基礎と臨床研究会 (群馬) 8. 18-20, 1986.
32. 江崎一子・神宮政男・大塚栄治・他: 低分子 IgM とリウマチ因子. 第1回RF研究会 (東京) 8. 22, 1986.
33. 神宮政男・江崎一子・延永 正: 免疫複合体の補体活性化作用に対するリウマチ因子の両面的作用. 同上
34. Nobunaga, M., S. Nonaka, K. Tatsukawa: Lymphocyte subsets in MCTD. International Symposium on Mixed Connective Tissue Disease and Anti-nuclear Antibodies. 8. 29-30, 1986.
35. 延永 正: 早期診断、早期治療の可能性. 第77回日本医学会シンポジウム (箱根) 8. 31-9. 1, 1986.
36. 安田正之: 症例検討. 第3回大分県リウマチ懇話会 (別府) 9. 4, 1986.
37. 大塚栄治・藤井郁夫・延永 正: RAに合併する消化性潰瘍 第29回九州リウマチ研究会 (鹿児島) 9. 6, 1986.
38. 野中史郎・延永 正: アジュバント病と思われる2例. 同上
39. 立川啓二・大塚栄治・延永 正: 病像の変遷をみたPMR例. 同上
40. 藤井郁夫・延永 正: RAにおけるメチルB12筋注の効果. 同上
41. 神宮政男・藤井郁夫・小宅和俊・他: 当科におけるRA治療システム. 同上
42. 延永 正: ラウンドテーブルディスカッションー消炎・鎮痛剤領域における臨床評価. 第2回経皮吸収型製剤シンポジウム (東京) 9. 12-13. , 1986.
43. 立川啓二・安田正之・江崎一子・他: 全経過を観察しえた μ 鎖病の1例. 第194回日本内科学会九州地方会 (熊本) 9. 27, 1986.
44. 小宅和俊・藤井郁夫・大塚栄治・他: SLEにおける肺炎の合併. 第49回大分県医学会 (別府) 10. 12, 1986.
45. 小宅和俊: 症例検討. 第4回大分県リウマチ懇話会 (大分) 12. 4, 1986.
46. 安田正之: 血管内皮細胞による補体の活性化. 同上
47. 小宅和俊・藤井郁夫・安田正之・他: アスペルギルスによる脳症状を呈したSLEの1例. 第195回日本内科学会九州地方会 (鹿児島) 12. 6, 1986.
48. 神宮政男・友岡和久・江崎一子・他: 関節液および血清における好中球因子 (活性酸素)

- による補体活性化とその意義. 第16回日本免疫学会総会 (東京) 12. 15-17, 1986.
49. 神宮政男・藤井郁夫・延永 正: 血管平滑筋細胞の Clq レセプターとその機能(2). 厚生省特定疾患・系統的脈管障害調査研究班、昭和61年度第2回総会 (東京) 1. 23-24, 1987.
50. 安田正之・延永 正: 血管内皮細胞による補体の活性化. 同上
51. 安田正之・藤井郁夫・神宮政男・他: 無菌性粘液のう炎の1例. 第196回日本内科学会九州地方会 (福岡) 2. 7, 1987.
52. 江崎一子・野中史郎・延永 正: UCTD の1例に検出された抗核抗体の対応抗原について. 厚生省特定疾患・混合性結合組織病 (MCTD) 調査研究班、昭和61年度第2回総会 (東京) 2. 9, 1987.
53. 大塚栄治・延永 正: MCTD、RA、SLE がそれぞれに発症した三姉妹例. 同上
54. 小宅和俊・江崎一子・延永 正: マクロアミラゼミアの1例について. 別府市医師会学術講演会 (別府) 2. 24, 1986.
55. 高野総一郎・大塚栄治・延永 正: シェーグレン症候群に合併した薬剤性肝障害の1例. 第28回大分県肝臓病研究会 (大分) 2. 24, 1987.
56. 高野総一郎・小宅和俊・立川啓二・他: RA患者にみられたショックの3例. 第30回九州リウマチ研究会 (北九州) 3. 7, 1987.
57. 藤井郁夫・和田哲也・高野総一郎・他: 乾癬症に合併したRAの1例. 同上
58. 小宅和俊・藤井郁夫・安田正之・他: SLEに合併した脾炎の1例. 同上
59. 立川啓二・和田哲也・延永 正: RAにおける奇形赤血球出現の臨床的意義. 同上
60. 野中史郎・大塚栄治・神宮政男・他: 当科におけるMRAの治療方針. 同上
61. 藤井郁夫: 症例検討. 第5回大分県リウマチ懇話会 (別府) 3. 12, 1987.
62. 立川啓二: 慢性関節リウマチ血漿交換療法について. 同上