

# 臨床免疫学部門

## Department of Clinical Immunology

### 1. 研究活動の概況

今年度は厚生省、系統的脈管障害調査研究班が難治性血管炎調査研究班に衣替えし、延永は班員から研究協力者になった。一方同じく厚生省に慢性関節リウマチ調査研究班が発足し、延永は内科治療に関する研究班員に、神宮は病態解明の研究班員になった。しかし研究内容については従来と特に変わるところはなく、リウマチ・膠原病の病態と治療を中心に研究を行った。リウマチの病態については滑膜病変におけるサイトカインの役割やリウマトイド因子のイゾタイプについて研究を進め、血管炎については内皮細胞の障害マーカーとしてのアルカリ RNase の有用性と血管内皮細胞障害因子としての抗血管内皮細胞抗体の病態上の意義を追求した。

リウマチの治療としては免疫調節剤といわれる遅効性抗リウマチ剤の作用機序、特にサイトカインに及ぼす影響、ならびにこれら薬剤の2剤併用療法の臨床的意義について検討した。

人事面では、1990年3月31日に和田哲也助手が国立別府病院理学療法科へ出張した。5月31日に牟田浩実研修医と濱田修二研修医が九州大学第三内科へ帰学した。6月1日に川上 治が九州大学第三内科より研修医として来局し、長野康人が研修医として入局した。また、末永康夫が研究生となった。7月25日米国 La Jolla の Scripps Clinic に留学中であった野中史郎助手が帰国した。8月15日に中華人民共和国ハルビン医科大学中医科より訪問研究員として留学していた趙育松講師が帰国した。

### 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)

厚生省の慢性関節リウマチ調査研究事業の班員として研究を続行している。1987年より1989年末までの36ヶ月間では、DMARD の併用継続率は、有効例では約65%であり高い継続率を得た(図1)。また、DMARD の併用療法より単剤療法への変更は、疾患活動性が一年以上にわたって低く維持しえた症例に可能であることが示された。

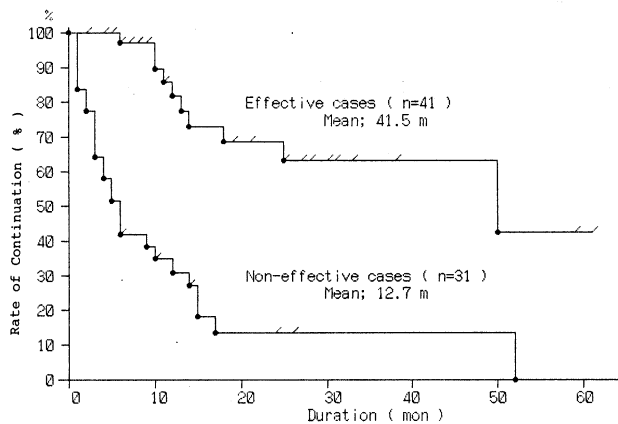


図1. Two DMARD therapy of the patients with rheumatoid arthritis.

#### 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)

寛解導入剤の作用は健常者および慢性関節リウマチ (RA) 患者のいずれの細胞に対しても類似の作用を示すが, in vitro の作用機序は必ずしも in vivo に反映されないことが示唆された。

#### 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)

培養血管内皮細胞, 滑膜細胞に対し, He-Ne レーザーを照射した。<sup>3</sup>H-thymidine取込みによる細胞増殖には変化はないが, 血管内皮細胞による von Willebrand 因子の産生や, 血管内皮細胞および滑膜細胞 (SC) による fibronectin の産生は増加した (図2)。このことは, レーザー照射が蛋白合成を促進する可能性を示唆すると考えられた。

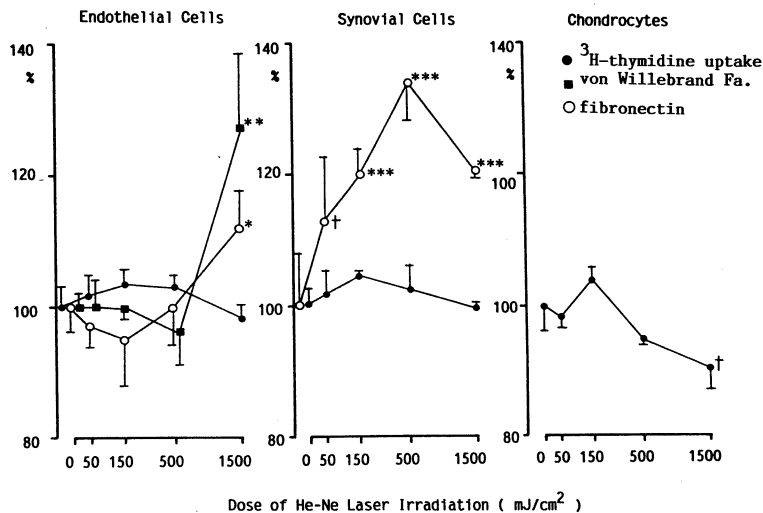


図2

## B. 慢性関節リウマチの病態

### B. a. 炎症におけるサイトカインの役割 (田原 亨, ナジメディン アハマザデ, 神宮政男, 吉岡和則, 延永 正)

ヒト培養細胞 (血管内皮細胞・血管平滑筋細胞および滑膜細胞・軟骨細胞) は各種サイトカインおよびメディエーターを産生し, それは外因性サイトカインにより調節され, その調節はサイトカインの種類により異なり, 同一のサイトカインでも, 細胞の種類により異なる作用を示すことが示された (図 3)。

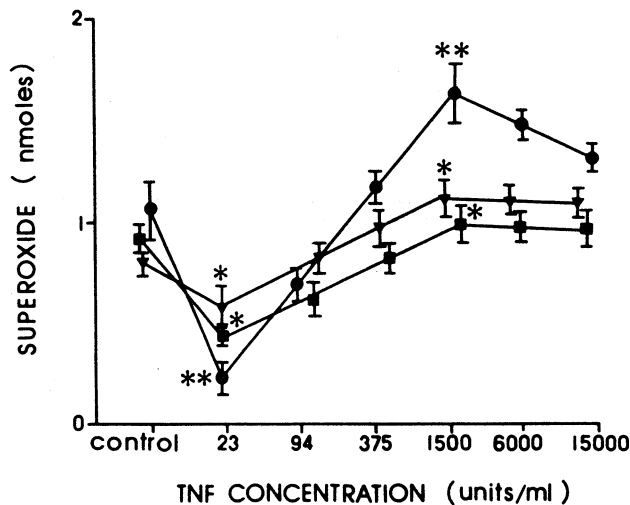


図 3. Effect of  $\text{TNF-}\alpha$  at various concentrations on the production of  $\text{O}_2^-$  by RASC (●-●), OASC (▼-▼) and OAC (■-■). Cells were cultured in 24-well plates in the presence of ferricytochrome C with or without  $\text{rTNF-}\alpha$  for 8 hrs, and the  $\text{O}_2^-$ -generation was measured. Data are expressed as the mean and SD of 6 repeated experiments. Statistical significances were determined by Student's t-test. \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.02$  (vs the control).

### B. b. 組織傷害と活性酸素およびプロテアーゼ (神宮政男, ナジメディン アハマザデ, 延永 正)

RA における組織傷害には活性酸素およびプロテアーゼが, 重要な役割を演じるが, 関節液, 特に炎症関節液ではこれら傷害因子が増加しており, その防御因子も増えているが, 傷害因子/防御因子の比は RA において高いことが示唆された. アジュバント関節炎モデルを用い検討中である.

### B. 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)

軟骨破壊には外因性のみでなく, 内因性の IL-1 も重要であり, 一方, IL-6 は IL-1 と異なり,むしろ防御的であることが示唆された.

## B. d. RA 患者単核球・単球のサイトカイン産生（藤井郁夫，神宮政男，江崎一子，延永正）

RA 患者由来の単球は IL-1 $\beta$ ・LTB $_4$ ・PGE $_2$ などの産生亢進を発病早期から示した（表1）。IL-4 および TGF- $\beta$  についても検討中である。

表1：Amounts of mediators (mean (SD)) released by peripheral or synovial fluid monocytes from patients and normal controls

Mediators released	Peripheral blood monocytes (normal controls)			Peripheral blood monocytes (rheumatoid arthritis)			Synovial fluid monocytes (rheumatoid arthritis)		
PGE $_2$ † (pg/10 $^6$ cells) unstimulated	2741	(1649)	(n=16)	5935	(3748)‡	(n=44)	3425	(2540)	(n=12)
LPS* stimulated	4898	(3671)	(n=16)	9830	(5873)*	(n=44)	—		
LTB $_4$ (pg/10 $^6$ cells) unstimulated	91.2	(48.7)	(n=15)	146.4	(58.4)‡	(n=43)	113.8	(44.4)	(n=11)
IL-1 $\beta$ ** (ng/10 $^6$ cells) unstimulated	56.4	(58.5)	(n=8)	122.9	(79.3)*	(n=24)	47.9	(44.7)	(n=8)
NAG* ( $\mu$ mol) unstimulated	314.5	(16.6)	(n=6)	331.9	(24.5)	(n=35)	—		
O $_2$ (nmol) unstimulated	0.99	(0.25)	(n=9)	1.16	(0.49)	(n=20)	—		

Monocytes were cultured for 24 hours at 37°C and the supernatants were assayed for each mediator.

\*p<0.05; +p<0.02; ‡p<0.001 (v normal), ++p<0.05, p<0.02 (v peripheral blood monocytes in rheumatoid arthritis).

\*\*IL-1 $\beta$ =interleukin-1 $\beta$ ; LPS=lipopolysaccharide; NAG=N-Acetyl- $\beta$ -D-Glucosaminidase PGE $_2$ =prostaglandin E $_2$ .

## B. e. 滑膜細胞増殖における液性因子の関与と細胞内情報伝達機構について（山本政弘，安田正之，延永正）

滑膜増殖に関与するサイトカインとしてコロニー刺激因子（GM-CSFおよびM-CSF）の役割を検討した。手術材料より得られた滑膜細胞による $^3$ H-thymidineの取り込みとIL-1 $\beta$ の産生能を検討したところ GM-CSF による滑膜細胞の増殖促進を認めたが（図4），IL-1 $\beta$ 産生能には影響を及ぼさなかった。GM-CSF は IL-1 $\beta$  の作用により滑膜細胞より産生され，RA 患者

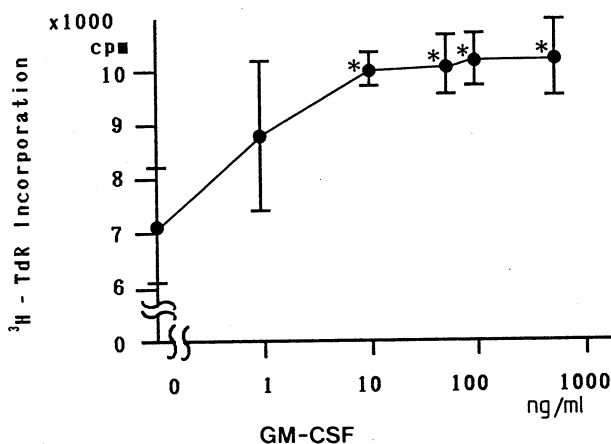


図4．滑膜細胞増殖に及ぼすGM-CSFの影響

の関節液内においても GM-CSF 濃度の有意な上昇を認めており (図 5), RA の病態において GM-CSF が重要な役割を果していることが示唆された。またこれらのサイトカインの増殖刺激は C-kinase を介して細胞内へ伝達している可能性が認められ, 反対に増殖阻止刺激は cAMP, Akinase を介している可能性が示唆された。

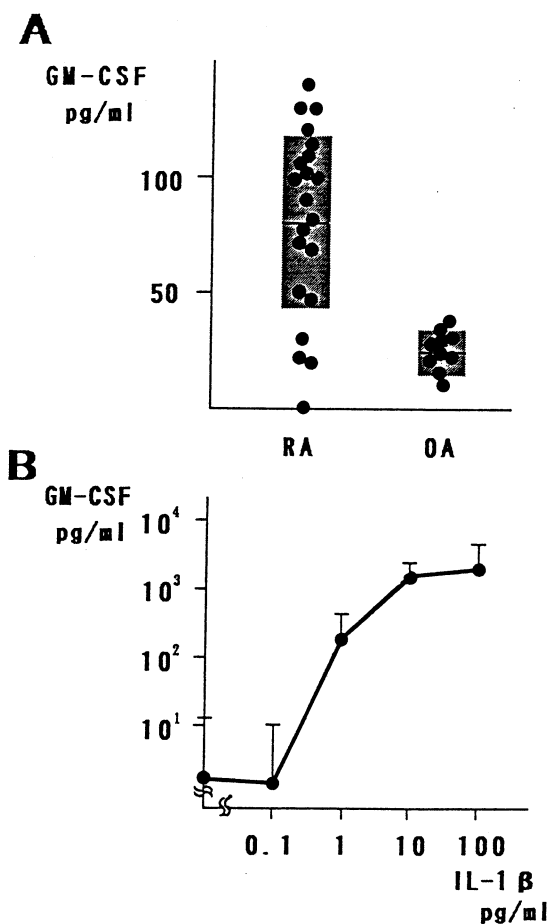


図 5. 関節液中 GM-CSF 濃度(A) と滑膜細胞の GM-CSF 産生に及ぼす IL- $\beta$  の影響(B) .

#### B. f. リウマトイド因子産生系 (野中史郎, 安田正之, 延永 正)

リウマトイド因子 (RF) 陰性の慢性関節リウマチ (RA) 患者の末梢血単核球は, SAC により IgM-RF を産生する (図 6). 単球の除去や indomethacin の添加によっては明らかな影響は受けなかった. CD5<sup>+</sup>CD20<sup>+</sup>/CD20<sup>+</sup> の割合と IgM-RF の産生は正相関する (図 7) ことから, CD5<sup>+</sup>B 細胞もその産生に関与すると思われた。

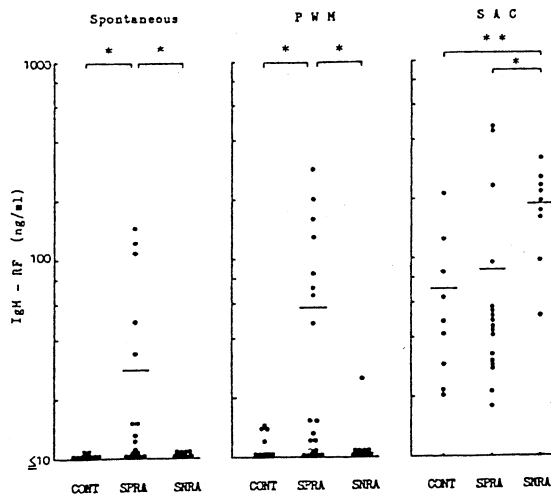


図6. Production of rheumatoid factor by peripheral blood mononuclear cells.

IgM-RF was produced by peripheral blood mononuclear cells (MNCs) from patients with seronegative rheumatoid arthritis (SNRA), those with seropositive RA (SPRA), or healthy controls (CONT) stimulated with PWM or SAC. Larger amount of IgM-RF was produced by MNCs from SNRA than by those from SPRA or CONT.

Statistical significance of the mean values (depicted by horizontal bar) is shown by \* ( $p < 0.05$ ) and \*\* ( $p < 0.01$ ).

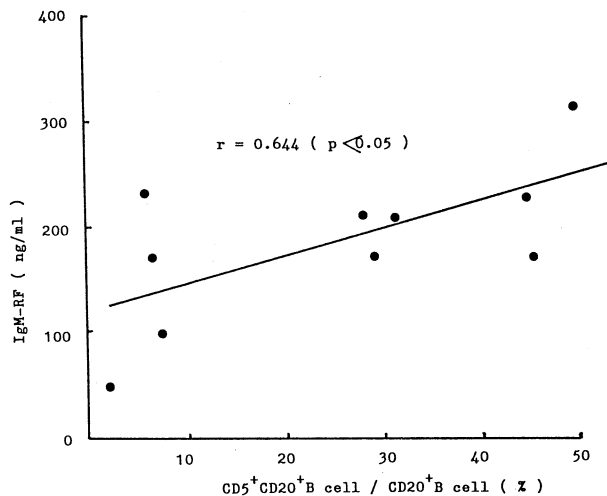


図7. Correlations between IgM-RF production and CD5<sup>+</sup>B-cells in seronegative RA patients.

## B. g. ヒト型リウマトイド因子可変部位遺伝子の解析 (江崎一子, 延永 正)

慢性関節リウマチ (RA) に出現する代表的な自己抗体であるリウマトイド因子 (RF) はRAの病態形成に強くかかわっていることが推定される. このような組織障害に関与する自己抗体産生B細胞がどのような過程をへて出現してくるのかを解明することは特異的治療法確立の手がかりになると考えられる. これまでに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患者からRFのH, L鎖可変部領域 (V) 遺伝子を単離し, 解析した結果, 既報のRFおよび胚細胞系列遺伝子, 胎児肝由来のcDNAと高い相同性が得られた. また, このRFはDNAやサイログロブリンなどとは交差反応性を示さなかった. これらの結果からRFは特定の胚細胞系例遺伝子群と関連していることが示唆され, さらに抗原刺激や他の要因が加わり組織

障害性の抗体活性を獲得する可能性が推測される。単離したRFV遺伝子をC $\gamma$ およびC $\mu$ 遺伝子と連結し培養細胞に導入して発現させたキメラ抗体の病態との関連についてさらに検討を行っている。

#### B. h. 血管内皮細胞障害マーカーとしてのAl-RNaseと血管内皮細胞障害因子としての抗内皮細胞抗体（延永 正，和田哲也，神宮政男，安田正之，江崎一子）

1) 従来の研究で血清 Al-RNase が血管内皮細胞（EC）に由来することが示唆されたことから，それを *in vitro* で直接証明しようとして，EC を各種サイトカインで障害し，Al-RNase の変動を，EC 由来のはっきりしている第 8 因子関連抗原（vWf : Ag）の変動と比較した。

まずインターフェロン $\gamma$ （IFN- $\gamma$ ）で障害した場合，vWf : Ag は培養上清，EC ホモジネイトとも増加の傾向を示したが，Al-RNase はほとんど不変であった。また IL-1 $\beta$  で障害した場合，上清の vWf : Ag は減少したが Al-RNase はほとんど不変であった。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 障害時には上清の vWf : Ag，Al-RNase とも有意に減少した。したがって vWf : Ag と Al-RNase は EC 障害に際して必ずしも同じ態度をとるとは限らなかった。

2) EC 障害に抗 EC 抗体が関与するとの報告がある。われわれも慢性関節リウマチ（RA）において血清抗 EC 抗体を測定したところ RA 自体において軽度の増加を認め，中でも関節外症状を示す RA（RA+EAM）においてさらに顕著な増加を認めた（図 8）。そして抗 EC 抗体価は vWf : Ag 量ならびに IgG リウマトイド因子（IgGRF），IgMRF などと正の相関関係を示した。以上より抗 EC 抗体が EC 障害に関与していることは事実と思われた。さらに血管炎症状を示す RA において検索をすすめる必要がある。

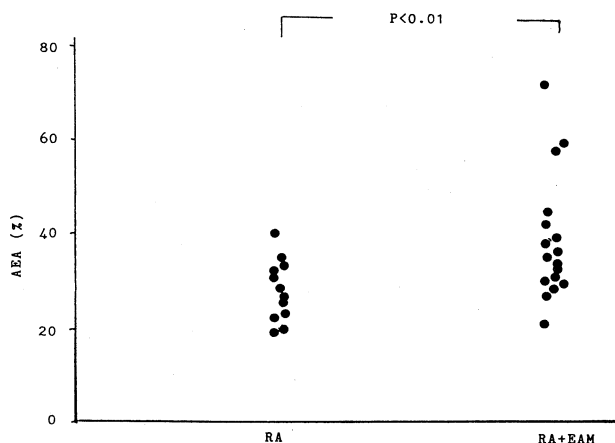


図 8. 抗血管内皮細胞抗体（AEA）

### C. 膠原病における液性免疫の異常

#### C. a. 新しい抗核抗体の発見（延永 正，江崎一子，野中史郎，安田正之，神宮政男）

レイノー現象を主症状とし時折軽い関節痛を訴える分類不能の結合組織病（UCTD）の患者血清中に従来の抗核抗体とは異なる新しい抗体を見出し，患者の姓から Ka 抗体と命名した．本抗体は蛍光抗体法で speckled 型に染色され，家兎胸腺抽出液（RTE）との間に鮮明な沈降線を形成した（図 9）．可溶性核抗原（ENA）とは反応しない（血球凝集反応）．

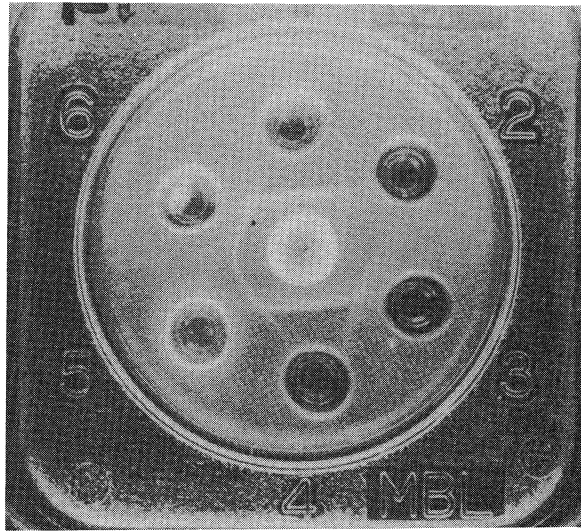


図 9. Double immunodiffusion shows that Ka system is quite distinct from the RNP, Sm and SS-B systems (center well, RTE; wells 1 and 4, Ka serum; well 3, anti-S-B serum; well 5, anti-RNP serum; well 6, anti-RNP and anti-Sm serum)

Ka 抗原は DNase, RNase, neuraminidase に抵抗性で，trypsin に感受性であった．56℃ の高温では 60 分後には失活した．pH5-10 では安定であるが，3 では失活した．Immunoblot 法での検索によると本抗原は分子量 100, 88, 68, 64, 45, 43kD の 6 つの peptide よりなることが明らかとなったが，特に 88 と 43kD の 2 つが主要なものであった．

本抗体は ELISA 法による検索によってさらに 2 名の SLE 患者，1 名の MCTD 患者にも検出されたが，いずれも speckled 型抗核抗体，RNP 抗体が陽性で，SS-A, DNA 抗体も 2 名に見出された．臨床的にはこの 3 名中 2 名にレイノー現象，顔面紅斑，関節痛，腎症，乾燥症状を，検査的には低補体と高  $\gamma$  グロブリン血症を認めた．したがって現時点ではレイノー現象と関節痛に associate した抗体のようにみえるが，この点はさらに例数を増して検討する必要がある．

#### C. b. 血中抗細胞骨格抗体（安田正之，野中史郎，延永 正）

正常ヒトでは，IgM 抗細胞骨格抗体が存在し，主として intermediate filament (IMF) に対



する抗体である。この抗体は臍帯血中にも認められることより、自然抗体と考えられる(図10)。

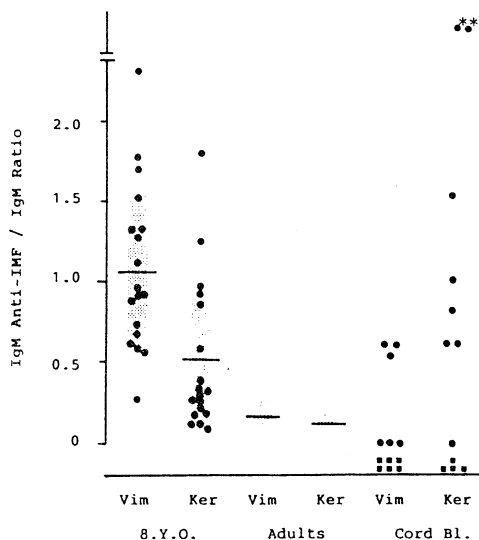


図10. Ratio of IgM anti-Vimentin(Vim) antibody and IgM anti-intermediate filament(IMF) antibodies to serum IgM concentration.

Ratio of IgM anti-cytokeratin (Ker) antibody against IgM concentration in 8-year-old pupils (8,Y.O., n=18), healthy adult(Adults, n=41) and umbilical cord blood (Cord Bl., n=12) are shown. Shadowed area indicates mean  $\pm$  SD.

●\* : IgM was less than 7 mg/dl(non-detectable) but anti-cytokeratin antibody was detected.

■ : Both IgM and anti-IMF antibody were not detected.

ウイルス感染は抗体産生系に影響を与えるが、EBウイルスは polyclonal activation に基づく IgM 型抗 IMF 抗体を産生させる。HTLV-1 感染では IgM 抗体産生が減少し、IgG 抗体の産生を来し(表2)、NK細胞機能が低下した。このことは、HTLV-1 感染は、IgG クラスの自己抗体の産生を誘導することを示唆する。

表2 健康成人、ATL および伝染性単核球症における抗細胞骨格抗体

	IgM class															
	Actin					Vimentin					Cytokeratin					
	<20	20	60	180	<20	20	60	180	540	>540	<10	10	20	60	180	540
Adult	37	2	1	1	40	1					41					
ATL	4	4	1	+	***4	1	4	++			7	1	1			
I.Mono	2	3	1	+	**2	1	3	++			*4	2	+			

	IgM class															
	Actin					Vimentin					Cytokeratin					
	<20	20	60	180	<20	20	60	180	540	>540	<10	10	20	60	180	540
Adult	41				19	16	6				9	14	13	4		
ATL	9				4	4	1				2	2	2	2		
I.Mono	5	1	1		***	1	1	1	2	1++	***		1	1	2	2++

	IgA class															
	Actin					Vimentin					Cytokeratin					
	<20	20	60	180	<20	20	60	180	540	>540	<10	10	20	60	180	540
Adult	40				41						36	2	3			
ATL	9				*7	1	1		+		8	1				
I.Mono	5				***	2	2	2	++		3	1	1			

健康成人に対する陽性率の差(\*\*\* ;  $P < 0.001$ , \*\* ;  $P < 0.01$ , \*  $P < 0.05$ ) および抗体価の差(++ ;  $P < 0.001$ , ++ ;  $P < 0.01$ , + ;  $P < 0.05$ )を示す。正常値の境界は(.....)により示した。

### C. c. 膠原病における抗heat shock protein抗体の測定. (野中史郎, 安田正之, 延永 正)

近年, 膠原病においてheat shock protein (HSP) の関与についての報告がみられる. われわれは, 各膠原病患者血清中における抗 HSP60 抗体 (Human HSP60 及び mycobacterial HSP60) を測定した. IgG 抗 mycobacterial HSP60 抗体は, 正常人, 膠原病の間に差を認めなかったが, IgG 抗 human HSP60 抗体は, SLE, シェーグレン症候群にて高い傾向を示した (図11). 以上より, SLE, SjS においてHuman HSP60 の病因的な意義が考えられた.

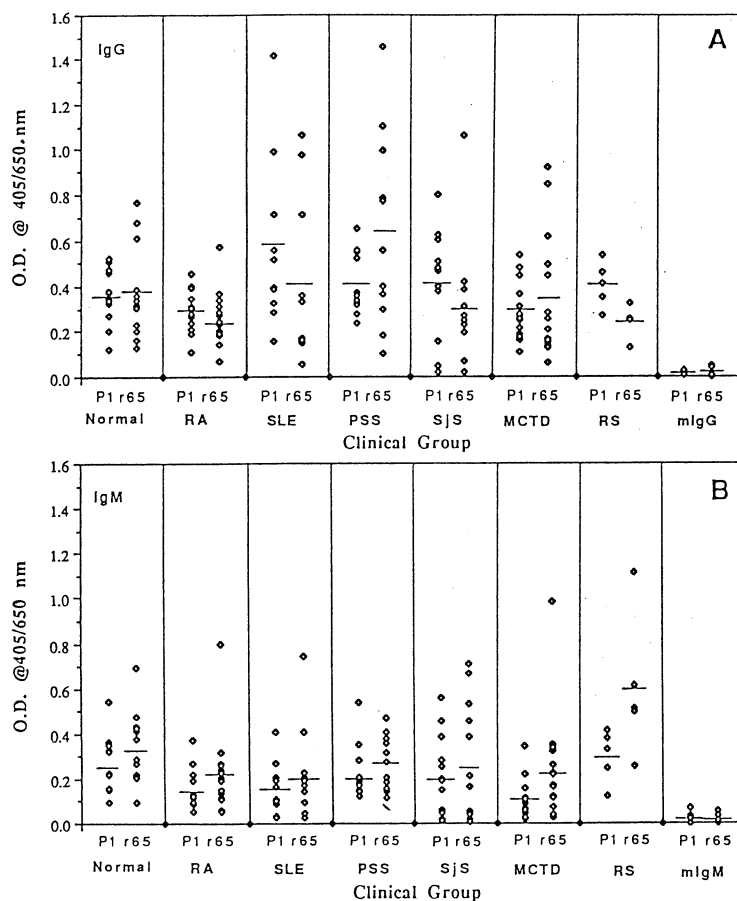


図11. Scatterplot of an ELISA analysis of serum IgG and IgM antibody from patients with varied autoimmune diseases bound to the 60 kDa heat shock protein from humans (P1) or from mycobacterium tuberculosis (r65).

### C. d. 補体分解産物測定による補体活性化の検討 (友岡和久, 安田正之, 延永 正)

慢性関節リウマチ (RA) 患者の血清補体価は高値を示すことは良く知られている. 補体分解産物である C3d, iC3b, C4d, Bb, さらに, C5b-C9複合体の血中濃度が増加していた. これ

ら分解産物の原蛋白に対する割合 (C3d/C3C , C4d/C4, Bb/B) が上昇していることがより重要であることを示した (図12). このことは, RAでは補体価が高値であっても, その活性化・消費が生じており, 補体価の高値はその産生の亢進が消費を上回った結果であることを示唆している.

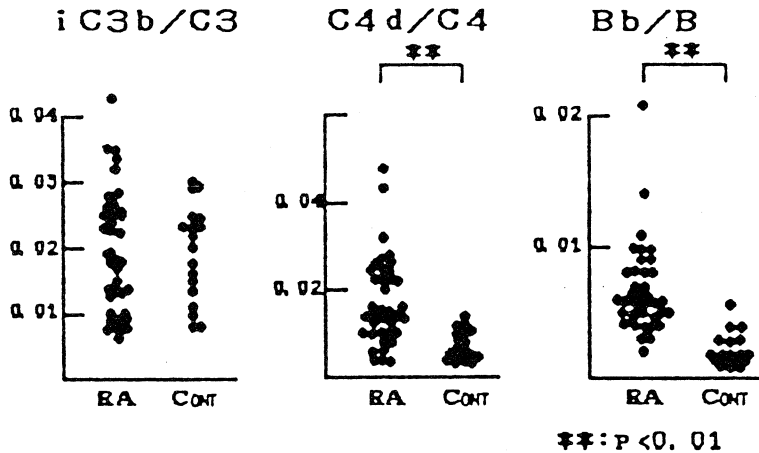


図12. 慢性関節リウマチの補体分解産物の検討 (iC3b/C3, C4d/C4, Bb/B)

#### D. 膠原病における遺伝子の関与 (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抽出したDNA において, フィブロネクチン遺伝子に2つの point mutation が存在することが報告されている. 当科 PSS 症例の末梢血単核球より得たDNA を用い, Direct Sequence 法を用い, 変異の有無を検討した. その結果, 我々の症例ではフィブロネクチン遺伝子の変異は検出されなかった (図13).

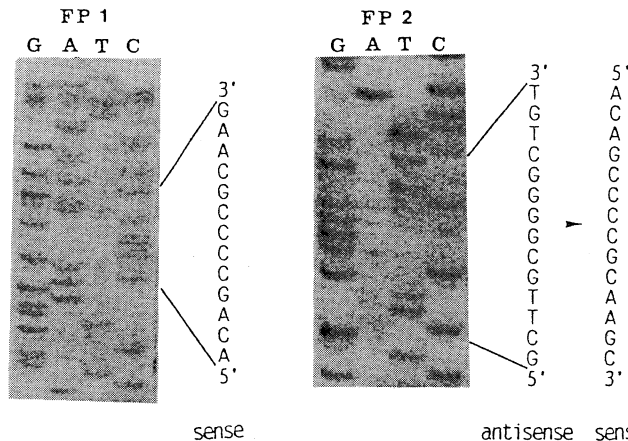


図13. Direct sequence analysis of the fibronectin gene from patient 1. The sequence was determined on both strands using FP1 and FP2 as sequencing primers. Arrowhead indicates the conversion from the antisense strand sequence to the sense strand sequence.

## 原 著

1. Suenaga,Y., Yasuda,M., Tawara,T., and Nobunaga,M., 1990.  
Eosinophilia with fascial infiltration as an early event of a patient with eosinophilic fasciitis.  
九州リウマチ, 9, 156-160.
2. 和田哲也, 吉岡和則, 延永 正, 1990.  
掌蹠膿疱症性骨関節症に左鎖骨骨折を伴った1例.  
九州リウマチ, 19, 147-150.
3. 趙 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.  
日本温泉気候物理医学会雑誌, 53, 95-100.
4. 和田哲也, 神宮政男, 江崎一子, 延永 正, 1990.  
単球・単核球のIL-1およびTNF 産生に対する寛解導入剤の影響.  
炎症, 10, 139-140 .
5. Yamamoto,M., Ideguchi,H., Nishimura,J., Nawata,H., Inaba,S., Tokunaga,K.,Kiyokawa, H., and Maeda,Y., 1990.  
Treatment of platelet-alloimmunization with cyclosporin A in patient with aplastic anemia.  
Am.J.Hemat., 33, 220-221.
6. Matsunaga,E., Shiokawa,S., Nakamura,H., Maruyama,T., Tsuda,K., and Fukumaki,Y., 1990.  
Molecular analysis of the gene of the  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency variant, Mnichinan.  
Am.J.Hum. Genet. 46, 602-612.
7. Yasuda,M., and Linder,E., 1990.  
Detection of in vitro-bound complement components on vascular endothelial cells.  
Jpn. J. Rheumatol. 2, 211-217.
8. Nobunaga,M., Ezaki,I., Nonaka,S., Yasuda,M., and Shingu,M., 1990.  
A new antibody to a nuclear protein antigen (Ka) in connective tissue disease.  
Jpn. J. Rheumatol., 2, 107-118.
9. 和田哲也, 安田正之, 藤井郁夫, 延永 正, 1990.  
疝痛様腹痛と腓酵素を認めた慢性関節リウマチに伴う続発性アミロイドーシスの1例.  
九州リウマチ, 9, 275-279 .
10. 末永康夫, 安田正之, 和田哲也, 延永 正, 1990.  
CNS-lupus に対するステロイド療法 —ステロイド使用量決定の基準に対する考察—.

- 九州リウマチ, 9, 224-227.
11. Hirata,J., Sato,H., Takahira,H., Shiokawa,S., Endo,T., Nishimura,J., Katsuno,M., Masuda,S., Sasaki,R., Fukumaki,Y., Nawata,H., and Okano,H., 1990.  
A novel CD-10 positive erythroid cell line, RM10, established from a patient with chronic myelogenous leukemia.  
Leukemia, 14, 365-372.
  12. 安田正之, 延永 正, 1990.  
金剤とブシラミン併用による慢性関節リウマチの治療 -Two DMARD Therapy -.  
リウマチ科, 4, 369-372.
  13. Yasuda,M., and Nobunaga,M., 1990.  
Antibodies to cytoskeletal systems in normal human serum.  
Acta Fukuoka Med., 81, 323-330.
  14. 野中史郎, 安田正之, 延永 正, 1990.  
Seronegative rheumatoid arthritis 患者末梢血単核球によるIgM リウマトイド因子の産生.  
医学のあゆみ, 155, 125-126.
  15. 和田哲也, 織部元廣, 吉田史郎, 大塚栄治, 吉岡和則, 立川啓二, 延永 正, 1990.  
慢性関節リウマチに対するナブキロセン (300mg) カプセルの効果 -長期投与成績-.  
薬理と治療, 18, 331-338.
  16. Shiokawa,S., Yasuda,M., Nobunaga,M., 1990.  
Unsuccessful search for mutant fibronectin genes in patients with systemic sclerosis.  
Arthritis Rheum., 33, 1868-1870.
  17. Nadjmedine Ahmadzadeh, 1990.  
The role of metal binding proteins and proteinase inhibitors in rheumatoid synovial fluids.  
Jpn.J.Rheumatol., 2, 127-137.
  18. 黒木健文, 神宮政男, 延永 正, 腰原康子, 1990.  
ヒト骨芽細胞の石灰化に対するサイトカインの抑制作用.  
炎症, 10, 403-404.
  19. Fujii,I., Shingu,M., Nobunaga,M., 1990.  
Monocyte activation in early onset rheumatoid arthritis.  
Ann. Rheum. Dis., 49,497-503.
  20. 下田和哉, 油布祐二, 高比良宏之, 山本政弘, 井出口裕, 西村純二, 名和田 新, 1990.  
家系内発症をみた再生不良性貧血の2症例.  
臨床血液, 31, 234-238.

21. 江崎一子, 境田博之, 岩本幸子, 小林茂人, 東 威, 河合 忠, 廣瀬俊一, 延永 正, 1990.  
新しいIgG-RF 測定キャット (ED 001) の臨床的有用性について—慢性関節リウマチの患者活動性の指標としての有用性—.  
医学と薬学, 24, 441-448.
22. 江崎一子, 境田博之, 岩本幸子, 小林茂人, 東 威, 河合 忠, 廣瀬俊一, 延永 正, 1990.  
新しいIgG-RF測定キャット (EC 001) の臨床的有用性について (第2報) —慢性関節リウマチの経過観察の指標としての有用性—.  
医学と薬学, 24, 1501-1505 .
23. Ezaki,I., Shingu,M., Fujii,I., T.Yoshioka,K., Nobunaga,M., 1990.  
Effects of SH-group-contaning compounds on neutrophil functions.  
Int.J. Immunopathnol. Pharmacol., 3, 11-17.
24. Ahmadzadeh,N., Shingu,M., Nobunaga,M., 1990.  
The effect of recombinant tumor necrosis factor- $\alpha$  on superoxide and metalloproteinase production by synovial cells and chondrocytes.  
Clin. Exp. Rheumatol., 8, 387-391.
25. Ahmadzadeh,N., Shingu,M., Nobunaga,M., Yasuda,M., 1990.  
Correlation of metal-binding proteins and proteinase inhibitors with immunological parameters in rheumatoid synovial fluids.  
Clin. Exp. Rheumatol., 8, 547-551.
26. Wada,T., Ezaki,I., Shingu,M., Nonaka,S., Ohtuka,E., Yasuda,M., Nobunaga, M., 1990.  
The specificity of antiglobulin autoantibodies in patients with primary Sjogren's syndrome.  
Clin. Rheumatol., 9, 501-508.
27. 大塚栄治, 立川啓二, 吉岡和則, 安田正之, 藤井郁夫, 野中史郎, 田原 亨, 和田哲也, 安田大助, 末永康夫, 延永 正, 1990.  
慢性関節リウマチの新基準の検討.  
九州リウマチ, 9, 1-6.
28. 鳥飼勝隆, 延永 正, 宮脇昌二, 鈴木輝彦, 大野修嗣, 東條 毅, 小笠原孝, 橋本博史, 高崎芳成, 夏目いつ子, 橋本武則, 大塚栄治, 佐久間昭, 1990.  
シェーグレン症候群の口腔乾燥症 (特に唾液分泌低下) に対するFEM-102の臨床評価 —唾液分泌量の推移を主体とした二重盲検比較試験—.  
臨床医学, 6, 469-490.

29. 鳥飼勝隆, 延永 正, 宮脇昌二, 橋本武則, 鈴木輝彦, 大野修嗣, 東條 毅, 小笠原孝, 橋本博史, 高崎芳成, 夏目いつ子, 松本美富士, 臼田俊和, 塩澤俊一, 平川秀三, 藤井郁夫, 和田哲也, 1990.  
シェーグレン症候群の口腔乾燥症（特に唾液分泌低下）に対するFEM-102の長期投与試験.  
臨床医学, 6, 1715-1736.
30. 藤松順一, 佐藤俊孝, 小出 醇, 廣瀬俊一, 東 威, 延永 正, 河合 忠, 1990.  
酸素免疫測定法（ELISA）によるIgG-RF測定系の確立.  
リウマチ科, 4, 112-124.
31. 延永 正, 藤井郁夫, 1990.  
痛みと温泉（1）.  
大分県温泉調査研究会報告, 41, 25-28.
32. Oishi,S., Shingu,M., Ezaki,I., Nobunaga,M., and Sakai,S., 1990.  
Rheumatoid factor modulation of neutrophil superoxide generation enhancing activity of preformed immune complexes.  
Rheumatol. Int., 9, 9-12.

#### 厚生省特定疾患研究班報告書

1. 山本政弘, 和田哲也, 牟田浩実, 安田正之, 延永 正, 1990.  
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1989年度報告書 pp.139-142.
2. 延永 正, 和田哲也, 安田正之, 神宮政男, 1990.  
血管炎における血中アルカリ性RNaseおよび第8因子関連抗原.  
厚生省特定疾患・系統的脈管障害調査研究班1989年度報告書 pp.182-184.

#### 総 説

1. 延永 正, 1990.  
慢性関節リウマチにおけるQOL.  
Medical Congress News, 9-10.
2. 趙 育松, 1990.  
慢性関節リウマチの漢方治療. —中西結合の立場から—  
リウマチ科, 4, 196-201.
3. 延永 正, 1990.  
リウマチ因子.  
臨床と研究, 67, 3634-3638.

4. 延永 正, 1990.  
非ステロイド抗炎症剤の臨床評価をめぐって.  
日経メディカル, (11. 10), 98-99.
5. 延永 正, 1990.  
免疫調整剤の有用性.  
整形, 災害外科, 33, 1023-1028.
6. 延永 正, 1990.  
非ステロイド系抗炎症薬 ナブメトン.  
カレントセラピー, 8, 132-135.
7. 延永 正, 大塚栄治, 1990.  
RAの診断基準の変遷と今後の問題.  
リウマチ科, 3, 442-447.
8. 延永 正, 江崎一子, 野中史郎, 大塚栄治, 1990.  
MCTDの基礎と臨床.  
MBL 自己免疫レポート, 8, 1-16.
9. 延永 正, 1990.  
慢性関節リウマチ.  
内科, 65, 856-861.
10. 延永 正, 1990.  
RAにおける免疫調節剤.  
リウマチ科, 3, 71-77.
11. 延永 正, 大塚栄治, 1990.  
ARA 改訂診断基準.  
クリニカ, 17, 198-203.
12. 延永 正, 1990.  
非ステロイド性抗炎症剤と免疫調節剤.  
免疫薬理, 8, 190.
13. 延永 正, 1990.  
慢性関節リウマチの治療と消化性潰瘍.  
臨床看護, 16, 1620-1624.
14. 延永 正, 1990.  
NSAIDによる腎機能障害にどう対処するか.  
日経メディカル, (10.10), 160-161.
15. 鶴見介登, 延永 正, 小松原良雄, 本間光夫, 1990.



新時代のNSAIDを語る.

JAMA 日本語版 (10), 60-65.

16. 延永 正, 1990.

寝たきりにならないために.

日本リウマチ財団ニュース, (10) 6.

17. 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.

18. 神宮政男, 1989.

リウマチ性疾患における活性酸素の病因的役割.

リウマチ科, 2, 723-731.

## 著 書

1. 延永 正, 1990.

骨と関節に関するQ & A =150問= (青木虎吉, 林 泰史監修), pp94-102.

協和通信.

2. 延永 正, 1990.

持続性抗炎症, 鎮痛剤, レリフェン錠.

時の新薬13巻, pp24-30, メディカルレビュー社.

3. 延永 正, 1990.

内科からみた関節リウマチの外科 (山本 真, 木村千仞, 田中清介編), pp51-55, 南江堂,  
東京

4. 延永 正, 1990.

リウマチの温泉療法.

温泉医学 (日本温泉気候物理医学会) pp278-285, 東京

5. 延永 正, 1990.

痛みと温泉.

温泉医学 (日本温泉気候物理医学会) pp305-309, 東京

6. 延永 正, 1990.

リウマチ. 健康と温泉FORUM' 90, 温泉と健康づくり,  
pp55-59, アイラスインターナショナル, 東京

## 学 会

1. 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, 2/17). 胸水中

- に形質細胞の増加をみた原因不明の胸膜炎の1例, 第208回日本内科学会九州地方会, 福岡.
2. 牟田浩実, 和田哲也, 山本政弘, 末永康夫, 安田正之, 延永 正 (同上) 特異な神経症状を呈したSLE の2例
  3. 安田正之, (1990 3/2-3/3). 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, 出雲.
  4. 友岡和久, 安田正之, 延永 正, (1990, 3/17). 悪性関節リウマチの補体プロファイル, 第36回九州リウマチ研究会, 福岡.
  5. 牟田浩実, 和田哲也, 山本政弘, 末永康夫, 安田正之, 延永 正, (同上). 特異な神経症状を呈したSLE の2例
  6. 山本政弘, 和田哲也, 安田正之, 延永 正, (同上). SLE とBehcet の合併を疑わせた1例.
  7. 大塚栄治, 吉岡和則, 田原 亨, 安田正之, 神宮政男, 延永 正, (同上). 慢性関節リウマチに合併する消化性潰瘍の検討 (第3報) - 薬剤併用との関連 -
  8. 江崎一子, 浜野明栄, 神宮政男, 延永 正 (同上). マウス IgG 型モノクローナルリウマトイド因子を用いた血中免疫複合体の測定 - RA およびその他の自己免疫疾患での検討 -
  9. 塩川左斗志, 安田正之, 延永 正, (1990, 3/29-3/31). 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, 第52回日本血液学総会, 東京.
  10. 野中史郎, 安田正之, 延永 正, (1990, 4/5-4/7). Seronegative RA 患者末梢血単核球によるリウマチ因子の産生. 第87回日本内科学会総会, 東京.
  11. 延永 正, 大塚栄治, 野中史郎, 安田正之, 混合性結合組織病とシェーグレン症候群, (同上)
  12. 趙 育松, 安田正之, 延永 正, (1990, 4/13-4/14). 関節炎に対するHe-Ne レーザー照射 - 1) ラットアジュバンド関節炎への効果 -, 第55回日本温泉気候物理医学総会, 山梨.
  13. 安田正之, 趙 育松, 山本政弘, 延永 正, 関節炎に対する He-Ne レーザー照射 - 2) 培養細胞への効果 - (同上)
  14. 田原 亨, 藤井郁夫, 安田正之, 延永 正, 人工炭酸浴の慢性関節リウマチに対する効果. (同上)
  15. 山本政弘, 和田哲也, 安田正之, 延永 正, (1990, 5/12). SLE とBehcet 病の合併を疑わせた1例, 第209回日本内科学会九州地方学会, 鹿児島.
  16. 牟田浩実, 山本政弘, 友岡和久, 塩川左斗志, 安田正之, 加藤詳子, 西村純二, 野村昌作, 安永幸二郎, 延永 正, Bernard-Soulier 症候群の1例 (同上).
  17. 神宮政男, 友岡和久, 大塚栄治, 吉岡和則, 黒木健文, 安田正之, 延永 正, (1990, 5/29-5/30). 慢性関節リウマチ関節液における各種補体分解フラグメントと関節炎症, 第

34回日本リウマチ学会総会，大阪．

18. 織部元廣，大塚栄治，延永 正． Quality of life と従来の評価法との比較（同上）
19. 神宮政男，和田哲也，小玉修嗣，山本政弘，塩川左斗志，延永 正． 慢性関節リウマチ関節液中のメタロプロテイナーゼ/TIMP ならびに基質成分の測定．（同上）．
20. 安田正之，野中史郎，塩川左斗志，山本政弘，延永 正，RA末梢血単核球におけるCD5<sup>+</sup>B cell, TCR  $\gamma \delta$  <sup>+</sup>T cell．（同上）
21. 安田正之，和田哲也，山本政弘，塩川左斗志，野中史郎，延永 正． 抗リウマチ剤の二剤併用から単独使用への変更．（同上）
22. 山本政弘，塩川左斗志，和田哲也，安田正之，神宮政男，延永 正． コロニー刺激因子（CSF）の滑膜細胞の増殖及び活性化に対する影響．（同上）
23. 牟田浩実，安田正之，末永康夫，和田哲也，山本政弘，塩川左斗志，延永 正，CNS-lupus に対するステロイド投与量の検討．（同上）
24. 塩川左斗志，安田正之，山本政弘，延永 正，PSS,MCTDにおける変異フィブロネクチン遺伝子検出の試み．（同上）
25. 江崎一子，神宮政男，和田哲也，浜野明栄，加藤英夫，沢井政敏，本田徹朗，延永 正． マウス IgG 型モノクローナルリウマトイド因子を用いた血中免疫複合体の測定—RA およびその他の自己免疫疾患での検討．（同上）
26. 大塚栄治，吉岡和則，立川啓二，安田正之，神宮政男，延永 正． 慢性関節リウマチに合併したアミロイドーシス（第2報）—リウマトイド因子と腎機能障害の関連について—（同上）
27. 和田哲也，安田正之，神宮政男，延永 正． 血管炎における血中アルカリ性 RNase および第8因子関連抗原，（同上）
28. 和田哲也，神宮政男，江崎一子，延永 正． 正常単核球によるサイトカイン，リウマトイド因子，免疫グロブリン産生に対する DMARD の影響，（同上）
29. 友岡和久，安田正之，神宮政男，延永 正． 慢性関節リウマチにおける補体分解産物の測定，（同上）
30. 黒木健文，神宮政男，延永 正，SLE 患者におけるステロイドの骨形成に及ぼす影響，（同上）
31. 延永 正（1990，6/16）． 膠原病の治療 最近の話題． 第32回大分県内科医会，別府．
32. Yasuda,M. and Nobunaga,M.(1990. 6/11-6/16). Treatment of patients with rheumatoid arthritis (RA) by a new disease modifying anti-rheumatic drug (DMARD), bucillamine(Buc), alone and in combination with another DMARD. XXIII Scandinavian Congress of Rheumatology, Tampere, Finland
33. Shingu,M, Nobunaga,M., Shiokawa,S., Yamamoto,M.(1990, 6/14-6/21). The involvem-

ent of oxygen free radicals in interleukin-1 (IL-1)-dependent degradation of articular cartilage matrix. The 1st International Congress on Inflammation, Barcelona, Spain

34. Shingu, M., Nobunaga, M., Takahashi, M., Sakurai, K. (1990, 6/14-6/21). Anti-inflammatory effects of recombinant human Mn-SOD and SOD modified by hyaluronic acid on adjuvant arthritis in rats. (Ibid)
35. 浜田修二, 和田哲也, 塩川左斗志, 安田正之, 延永 正, (1990.6.22) 先天性肝線維症の1例, 第55回日本消化器病学会九州地方会, 熊本
36. 安田正之, 牟田浩実, 野中史郎, 延永 正, (1990. 6/28-30) ステロイド治療にともなう眼圧上昇・緑内障の発生, 第18回日本臨床免疫学会総会, 東京
37. 江崎一子, 神田秀俊, 酒井好古, 神宮政男, 延永 正, 渡辺 武: 1990, ヒト型モノクローナルリウマトイド因子V領域遺伝子の単離と解析, (同上)
38. Nobunaga, M. (1990, 7/8-7/9). Epidemiology study of upper GI lesions associated with non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). NSAID ulcer symposium, Guam, USA.
39. 吉岡和則, 神宮政男, 和田哲也, 一番ヶ瀬義彦, 延永 正, (1990, 7/20-7/21) 慢性関節リウマチ関節液中の関節基質蛋白とサイトカイン, 第11回日本炎症学会, 東京
40. 和田哲也, 神宮政男, 江崎一子, 延永 正: 1990, 慢性関節リウマチ末梢血球のIL-1, TNF およびIL-6産生能, (同上)
41. 神宮政男, 塩川左斗志, 江崎一子, 牟田浩実, 浜田修二, 延永 正: 1990, 慢性関節リウマチ患者体液中のエンドセリン定量と血管内皮細胞のエンドセリン産生に対するサイトカインの影響, (同上)
42. 山本政弘, 塩川左斗志, 和田哲也, 安田正之, 神宮政男, 延永 正: 滑膜細胞の増殖における細胞内情報伝達系, (同上)
43. 神宮政男, 小玉修嗣, 直野 敬, 田原 亨, 山本政弘, 延永 正: 1990, ヒト滑膜細胞, 軟骨細胞および血管内皮細胞の tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMP) 産生に対するサイトカインの影響, (同上)
44. 和田哲也, 神宮政男, 直野 敬, 泊 一秀, 延永 正: IL-1による軟骨破損の機序: 1990, 活性酸素およびメタロプロテイナーゼの関係, (同上)
45. 延永 正 (1990, 9/7-9/8). 乾癆性関節炎と関節リウマチ. 第5回日本乾癆学会, 鹿児島.
46. 塩川左斗志, 神宮政男, 安田正之, 山本政弘, 田原 亨, 和田哲也, 西村正幸, 延永 正 (1990, 9/8) 多中心性細網組織球症の1例, 第210回日本内科学会九州地方会, 佐賀
47. 川上 治, 牟田浩実, 和田哲也, 山本政弘, 塩川左斗志, 安田正之, 延永 正: 大量のステロイドを要した overlap syndrome の1例, (同上)

48. 塩川左斗志, 松永栄治, 中村東樹, 丸山俊博, 津田和矩, 服巻保幸, (1990, 9/12-9/15 )  
α<sup>1</sup>アンチトリプシン遺伝子の変異と多型, 第63回日本生化学大会, 大阪
49. 一番ヶ瀬義彦, 塩川左斗志, 山本政弘, 和田哲也, 安田正之, 神宮政男, 延永 正,  
(1990, 9/15-9/16) 肺線維症に関節炎を合併した5症例, 第37回九州リウマチ研究会, 鹿児島
50. 川上 治, 浜田修二, 山本政弘, 塩川左斗志, 安田正之, 神宮政男, 延永 正: 1990, メ  
トトレキセートによると思われる間質性肺炎の1例, (同上)
51. 延永 正 (1990, 10/25-10/27). パネルデスカッション・NSAIDs起因性胃十二指腸病変,  
特別発言 リウマチ側から, 第32回日本消化器病学会大会, 奈良
52. 斉藤輝信, 延永 正 (1990, 10/25-10/27). 非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs) による上  
部消化管障害に関する疫学調査. (同上)
53. 大塚栄治, 延永 正 (1990, 10/25-10/27). 慢性関節リウマチの消化性潰瘍 (NSAIDs, ス  
テロイド剤, ストレスの影響). (同上)
54. 安田正之, 赤嶺康夫, 末廣朋来, 蔵田孝雄, 織部元廣, 山本政弘, 坂本啓二, (1990, 9/2  
5-9/27). 再生不良性貧血に伴う血小板減少に対するベスタチンの効果. 第32回臨床血液学  
会総会, 札幌
55. Shingu,M., Nobunaga,M., Shiokawa,S., Yamamoto,M. (1990, 11/14-11/21). Oxygen  
radicals mediate IL-1-dependent cartilage matrix degradation through autocrine mechan-  
isms. The 5th Biennial Meeting of the International Society for Free Radical Research.  
Pasadena, U.S.A.
56. Nobunaga, M. and Yasuda,M. (1990, 11/15-11/17). Bucillamine in rheumatoid arthritis.  
APLAR90, Symposium on therapy of rheumatic diseases. Seoul, Korea.
57. Nobunaga,M., Saitou,T., Asaki,S. and Shiokawa, Y. (1990, 11/15-11/17). Peptic  
ulcer in rheumatic patients taking NSAID. (Ibid)
58. 長野康人, 山本政弘, 塩川左斗志, 川上 治, 一番ヶ瀬義彦, 田原 亨, 野中史郎, 安田  
正之, 神宮政男, 延永 正: (1990, 11/25) 再発性多発性軟骨炎の1例, 第211回日本内  
科学会九州地方会, 大分
59. 川上 治, 浜田修二, 山本政弘, 塩川左斗志, 安田正之, 神宮政男, 延永 正: 1990, メ  
トトレキセート (MTX) によると思われる間質性肺炎の1例, (同上)
60. 延永 正: 1990, 慢性関節リウマチの診療, 第2回日本内科学会九州支部生涯教育講演会  
(同上)
61. 延永 正: 1990, 慢性関節リウマチの診断と治療, 第90回九州医師会医学会, (同上)
62. 高松哲也, 秋吉 毅, 長野康人, 友岡和久, 他: (1990, 12/7-12/8) 膠原病の overlap sy-  
ndrome に併発した昆布による腸閉塞の1例, 第56回日本消化器学会九州地方会, 第50回

## 班 会 議

1. 山本政弘，和田哲也，牟田浩実，安田正之，延永 正，：（1990，1/26-1/27）特異な神経症状を示した SLE の 2 例，系統的脈管障害調査研究班第 2 回総会，東京
2. 和田哲也，安田正之，神宮政男，延永 正：1990，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）

## 研 究 会

1. 一番ヶ瀬義彦，和田哲也，江崎一子，延永 正：（1990，2/3）リウマトイド因子の変動をみた B 型肝炎の 2 例，肝疾患治療懇話会，福岡
2. 浜田修二，和田哲也，塩川左斗志，延永 正：（1990，4/10）Congenital hepatic fibrosis の 1 例，第 35 会大分県肝臓病研究会，大分
3. 浜田修二，安田正之，山本政弘：（1990，4/19）Polycythemia から移行した AML の一例，第 16 回大分血液懇話会，大分
4. 友岡和久，安田正之，延永 正：（1990，5/26）慢性関節リウマチにおける補体分解産物の測定，第 2 回九州臨床補体研究会，福岡
5. 江崎一子，神田秀俊，渡辺 武，酒井好古，神宮政男，延永 正：（1990，6/19）ヒト型モノクローナルリウマトイド因子 V 領域遺伝子の単離と解析，第 1 回生医研集談会，別府
6. 塩川左斗志：（1990，7/12）多中心性細網組織球症，大分県リウマチ懇話会，別府
7. 一番ヶ瀬義彦：1990，非定型的な X-P 像を呈した慢性関節リウマチの 1 例，（同上）
8. 山本政弘：（1990，7/14）Bernard-Soulier 症候群が疑われた血小板減少症の 1 例，温研内科同門会学術講演会，大分
9. 一番ヶ瀬義彦：1990，先天性肝線維症の 1 例，（同上）
10. 安田正之，（1990，7/19）膠原病の immunohematology. 大分臨床血液懇話会，大分
11. 友岡和久，安田正之，延永 正：（1990，11/17）全身性エリテマトーデス及び慢性関節リウマチの免疫複合体可溶化能の検討，第 3 回九州臨床補体研究会，福岡
12. 友岡和久，安田正之，延永 正：1990，慢性関節リウマチにおける補体分解産物の測定，（同上）
13. 江崎一子，浜野明栄，加藤英夫，沢井政敏，本田徹朗，神宮政男，和田哲也，延永 正：（1990，8/18）マウス IgG 型モノクローナルリウマトイド因子を用いた血液免疫複合体の測定—RA およびその他の自己免疫疾患での検討，第 5 回 RF.IC 研究会，東京
14. 大石省一郎，神宮政男，江崎一子，延永 正：変性 IgG とリウマトイド因子の相互作用，（同上）

15. 野中史郎：（1990, 10/27）自己免疫性疾患における Heat Shock Protein (HSP) の役割,  
第2回生医研集談会.