

臨床免疫学部門

Department of Clinical Immunology

1. 研究の概要

今年度は昨年度に引き続いて研究を行い、特に変更するところはなかった。すなわち慢性関節リウマチ (RA) の病因論については Heat shock protein の抗原性について検討を加え、さらにリウマトイド因子 (RF) の可変部領域遺伝子の解析ならびに RA 骨髄における RF 産生能について検討を加えた。RA の病態については各種サイトカイン、接着因子、活性酸素、マトロプロテアーゼの機能と役割について研究を行った。RA の診断については特に早期診断における可溶性 IL-2 レセプターの有用性について研究を進めている。RA の治療については抗リウマチ剤の作用機序、抗リウマチ剤の 2 剤併用療法ならびに半導体レーザーの有用性について検討を加えた。RA の経過と予後については 5 年前の成績との比較を試みた。

膠原病については全身性エリテマトーデス (SLE) の病態、SLE における免疫複合物の意義、血管炎における抗血管内皮細胞抗体の役割、膠原病発症における遺伝子の関与について研究を行った。

温泉治療学では人工炭酸浴の RA に対する影響について検討を加えた。

人事面では、1991 年 4 月 1 日、山本政弘助手が、リウマチ学会フェローシップによりアメリカ合衆国ボストンの Dana-Farber Cancer Institute に留学のため渡航した。後任には橋本通が九州ガンセンターより助手として赴任した。6 月 1 日、和田哲也研究生が国立別府病院理療科より助手に、末永康夫研究生が町立山香病院より医員として着任した。研修医の川上治は九州大学へ、長野康人は生医研臨床腫瘍学部門へ、一番ヶ瀬義彦は国立別府病院理療科へ出向した。国立重度障害者センターに出向していた田原亨研究生は開業し、同センターには野中史郎助手が出向し、研究生となった。1991 年 10 月 16 日、古田栄一がアメリカ合衆国フィラデルフィアの Albert Einstein Medical Center より医員として赴任した。

A. 慢性関節リウマチの病因

A. a. RA における抗 heat shock protein 65KD 抗体の意義 (野中史郎, 安田正之, 延永 正)

RA 患者の末梢血および関節液中における結核菌のリコンビナント heat shock protein 65K (HSP 65K) に対する抗体価を ELISA 法にて測定し、その存在意義を検討した (図 1)。その結果、正常人末梢血および OA 患者の関節液に比較して、RA 患者の末梢血及び関節液では IgM 型の HSP 65K 抗体の増加が認められた。しかし、IgM 抗 HSP 65K 抗体と疾患活動性、血中リウマチ因子との間に相関は認めなかった。以上より IgM 抗 HSP 65K 抗体の RA における病因的意義が示唆された。

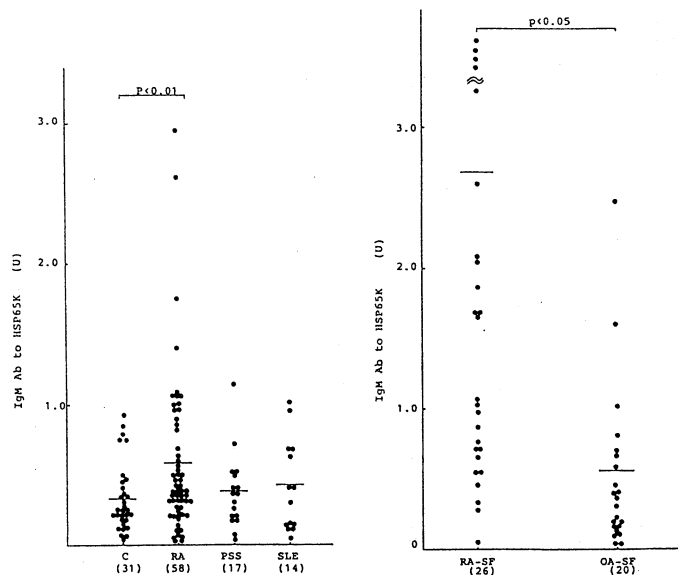


図1 IgM antibody levels to HSP65K in sera and synovial fluid of patients with RA.

A. b. DNA 組み換え法を用いたモノクローナルリウマトイド因子の作製と応用（江崎一子，延永 正）

1) キメラ抗体の作製と解析

慢性関節リウマチ（RA）患者のBリンパ球とミエローマ細胞を融合してヒト型モノクローナルIgMリウマトイド因子（RF）産生ハイブリドーマを樹立し，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RFのH，L鎖可変部領域（V）遺伝子を単離して解析した．さらに同研究グループと共同で単離したRF-V遺伝子をC γ およびC κ 遺伝子と連結しヒト型IgGRF遺伝子を作成した．また，ヒトH鎖エンハンサー遺伝子をRF遺伝子に連結して発現ベクターに組み込み培養細胞に導入してヒト型IgGRFを産生する細胞株を樹立した．同時にRF H鎖のみ，あるいはRFL鎖のみを発現する細胞株も樹立した．IgGRF，RFL鎖蛋白はこれら細胞株より大量に分泌されたが，RFH鎖蛋白は細胞内に多量に産生されるものの，分泌は僅かであった．これらキメラ抗体，H鎖蛋白，L鎖蛋白の抗原との親和性を検討した結果，通常の免疫抗体より弱いことが推察された．この発現型遺伝子を用いて自己抗体と病態との関連についてさらに検討を行っている．

2) RF エピトープの解析

上記a. で作製したキメラIgGRFは自己蛋白の一部（Fc部位）がエピトープとしての役割もする特殊な抗体である．RFのエピトープ部位は間接的に推測されているがまだ決定されていない．そこでRFエピトープを明らかにすることを目的に生医研生化学部門関口睦夫教授の

研究グループと共同で RF のエピトープ部位と推測される IgGCH3ドメイン遺伝子にアミノ酸置換を起こす変異を導入した。

変異導入遺伝子をさらに発現型遺伝子に組み換え渡辺武教授の研究グループとも共同で変異蛋白の発現を施行中である。

A. c. RA 骨髄リンパ球由来のモノクローナル RF 産生ハイブリドーマ株の樹立と解析 (江崎一子, 橋本 通, 神宮政男, 延永 正)

RA の免疫異常の 1 つに自己抗体の異常産生が挙げられるが, その機序はまだ十分に解明されていない。一方, RA の病態に骨髄球系の異常が重要な役割を果していると考えられているが免疫異常にどのように関与しているのか詳細については明らかにされていない。骨髄球系の異常とリウマトイド因子 (RF) 産生との関連を解明する目的で, RA 患者骨髄リンパ球よりヒト型 RF 産生ハイブリドーマ株の樹立を試みた。これまでに IgM (κ) RF 産生株を 2 株, IgG (λ) RF 産生株を 1 株樹立した。いずれも抗原との親和性は通常の免疫抗体より弱く ($3-13 \times 10^7 \text{M}^{-1}$), 他の自己抗原との交差反応性について検討中である。

また可変部 (V) 遺伝子の解析を行うためにクローニングを施行中である。

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, 神宮政男, 延永 正)

ヒト培養血管内皮細胞は IL-1 α を産生し, 血管平滑筋細胞は IL-1 α および IL-1 β を産生し, これらは IL-1 β , TNF- α により増強される。ヒト滑膜細胞, 軟骨細胞の PGE $_2$, LTB $_4$, スーパーオキシド, プロテアーゼ産生は IL-1 β により修飾され, 内因性 IL-1 も修飾作用を有する。

B. b. RA における接着因子の発現制御とその機能 (橋本 通, 和田哲也, 神宮政男, 延永 正)

RA 及び OA 患者の骨髄血, 末梢血, 関節液を採取, 単核球を分離し, LPS, PHA (+) or (-) で 24 時間培養, 上清について, IL-1 β , IL-4, IL-6, TNF- α , TGF- β_1 , 可溶性 ICAM-1 (sICAM-1), sIL-2R を ELISA 法にて測定した。RA MNC 上清の sICAM-1 は, 関節液 MNC で最も高値を呈し, 骨髄 MNC における sICAM-1 と RF 産生, 末梢血 MNC sICAM-1 と sIL-2R 産生との間に有意な相関がみられた。また, 単核球の LFA-1, ICAM-1 発現を CD4, CD8, CD16, CD19 と組合せ, Two-color analysis にて解析したが, 現時点では, 有意な所見は得られていない。

一方, 培養ヒト血管内皮細胞や滑膜細胞の ICAM-1 発現は IL-1 β , TNF- α , IFN- γ (1~100 $\mu\text{g/ml}$) で増強され, IL-6 は滑膜細胞で軽度増強, IL-4 は滑膜細胞で増強, 血管内皮細胞では逆に抑制した。

B. c. 組織傷害と活性酸素およびメタロプロテアーゼ（吉岡和則，神宮政男，延永 正）

血管内皮細胞，滑膜細胞，軟骨細胞はメタロプロテアーゼのインヒビター（TIMP）を産生し，これは各種サイトカインにより修飾され，特に IL-6 はいずれも TIMP 増強作用を示し，防御的である．FOY305 はメタロプロテアーゼを阻害し，アジュバント関節炎を抑制する．活性酸素の種々のスカベンジャーのアジュバント関節炎抑制作用を検討中である．

B. d. 好中球による細胞傷害の機序（吉岡和則，神宮政男，延永 正）

血管内皮細胞，滑膜細胞，軟骨細胞に対する好中球の傷害作用はカタラーゼのみでなく，プロテアーゼインヒビターでも抑制されるが，ヒアルロン酸にも抑制作用がみられた．

C. 慢性関節リウマチの早期診断

C. a. 早期 RA における sIL-2R の意義（山本政弘，末永康夫，安田正之，延永 正）

soluble IL-2 receptor (sIL-2R) の血中濃度を，発症 1 年以内の RA 確診例，RA 未確診例で測定した．また，RA 未確診例では 1 年後にそれら症例の病態との関連性を検討した．その結果（図 2），sIL-2R は早期の definite RA で最も高値であり，リウマトイド因子価と正相関した．未確診 RA では，1 年後に RA と診断された症例では RA と診断し得なかった症例よりも高値であった．

RA では発症早期には sIL-2R が高値であることは，早期のうちから免疫異常と関連する炎症が存在することを示唆している．

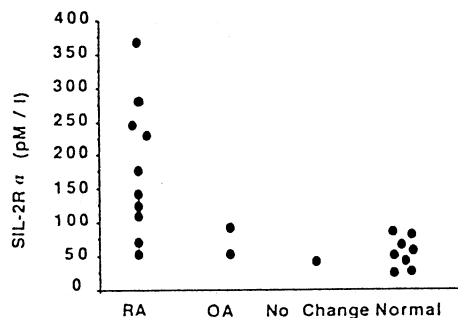


図 2 Soluble IL-2R α in sera from patients with possible or probable rheumatoid arthritis within a year after the onset of joint symptoms
Of 13 patients, 10 developed definite RA, 2 were diagnosed as having osteoarthritis (OA), and 1 still had possible RA in a year of observation. SIL-2R α level at the first visit in these patients is shown in the figure.

D. 慢性関節リウマチの治療

D. a. 抗リウマチ剤 (DMARD) の作用機序 (和田哲也, 神宮政男, 江崎一子, 延永正)

健康人単核球の免疫グロブリンおよびクラス別リウマトイド因子 (RF) 産生に対する CCA および bucillamine の影響について GST との間でその作用を比較検討した。CCA および bucillamine いずれも in vitro 投与に近似した濃度で単核球の IgG, IgM クラス免疫グロブリンおよび IgG, IgM クラス RF 産生を有意に抑制した。対照として用いた GST の抑制作用とはほぼ同等であった。また, CCA と bucillamine との間では有意な差はみられなかった。

D. b. 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。大分県内 3 施設において, 注射性金剤 (GST) の効果が不十分な症例に対して, GST とは全く構造が異なる lobenzarit を追加併用し, 両薬剤の組み合わせ効果を検討した (表 1)。その結果, 両者の併用は 35 % の有効率であり, やや低率であった。

つぎに, 大分県内および福岡県の 5 施設において GST の効果が不十分な症例に対し, bucillamine (Buc) あるいは placebo (Pl) を double blind 法により投与し, その効果を検討した。その結果, Buc は Pl に対し, 血沈, 活動指数, 改善度, 有用性において有意に良い効果を示した。このことは, DMARD の 2 剤併用による慢性関節リウマチの治療に対する有効性, 有用性をはじめて客観的に示しえた。

表 1 総 合 評 価

全 般 改 善 度						
Lobenzarit 投与量	全症例	改善	やや改善	不変	悪化	判定不能
80mg	10	1	0	5	0	4
160mg	14	2	4	6	0	2
80~160mg	4	2	0	2	0	0
160~240mg	1	1	0	0	0	0
計	29	6	4	13	0	6
全 般 有 用 度						
Lobenzarit 投与量	極めて有用	有用	やや有用	どちらとも言えない	有用でない	
80mg	0	1	3	1	5	
160mg	0	1	3	9	1	
80~160mg	0	1	1	2	0	
160~240mg	0	1	0	0	0	
計	0	4	7	12	6	

D. c. 半導体レーザーによる慢性関節リウマチの治療 (田原 亨, 安田正之, 延永 正)

Al-Ga-As 半導体レーザーおよび placebo 光線を double blind 法により RA 患者の疼痛関節に計15分間照射し、照射前後における疼痛、歩行時間をはじめとする関節症状の変化を検討した。その結果、90例に対し施行されたが、両群間に有意の差はなく、一回照射の効果は明らかにし得なかった。照射方法などの改良が今後の課題と思われる。

E. RA の転帰と予後

E. a. RA の経過、予後 (延永 正, 田原 亨, 一番ヶ瀬義彦)

1983年に引き続いてその後の6年間のRAの経過と予後を、前回と同じ調査用紙を用いてアンケート調査し、1983年の成績と比較した。その結果死亡年齢の高齢化が示唆され、さらにRAの stage, class の進行速度の遅延が一層顕著になっていることが示された (図3, 4)。すなわちある stage, class に達する年数は前回と比較しても有意に延長していた。これは最近におけるRAの治療法の進歩を意味しているものと思われる。しかし一方寛解率などのRAの転帰については有意の変動はみられなかった。ただclass4に相当する高度の技能障害者は少なくなる傾向がうかがわれた。

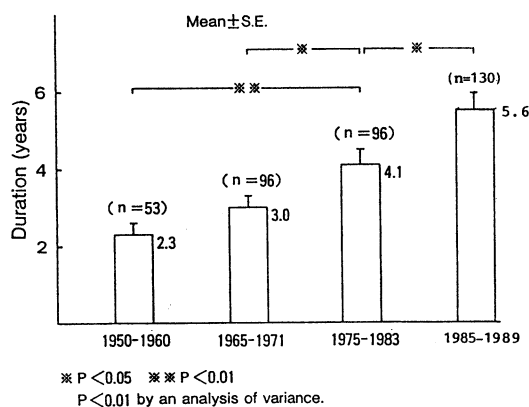


図3 Comparisons of the disease duration among four groups of RA patients at stage II.

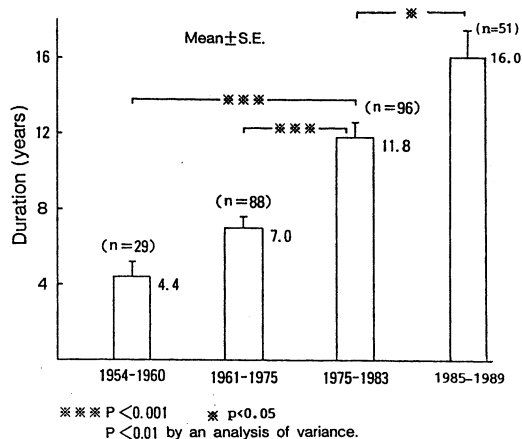


図4 Comparisons of the disease duration among four groups of RA patients at class III.

F. 膠原病に関する研究

F. a. 全身性エリテマトーデス (SLE) の病態 (安田正之, 友岡和久, 延永 正)

SLE の治療においてステロイド剤は必須の薬剤である。SLE では眼圧の上昇を来す症例が多く (表 2), 手術を必要としたり, 失明に至ることが示されており, 免疫抑制剤の使用法とともに検討を要する課題であることが示された。また, その内分泌学的作用として, 血中 atrial natriuretic hormone (ANP) が上昇することは (図 5), ステロイド剤と本ホルモンによる血圧, 利尿の調節に関する関連性を示す事実である。

また, SLE の臨床において, 補体と免疫複合物 (CIC) はその疾患活動性を評価するための最大の示標である。種々の検査方法を検討した結果 (図 6, 表 3), Solid phase Clq binding (Clq SP) 法は治療経過の観察にとって最も有用である事を示した。同時に, 治療経過の観察時には, alternative pathway の活性を示す AH50 が腎病変の存在による CIC の増加と併行することを示した (表 4, 図 7)。

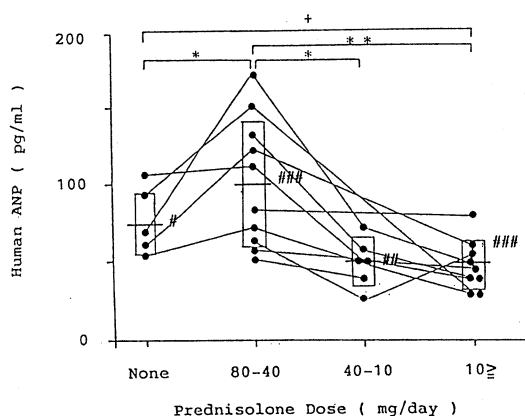


図 5 Prednisolone Dose (mg/day)

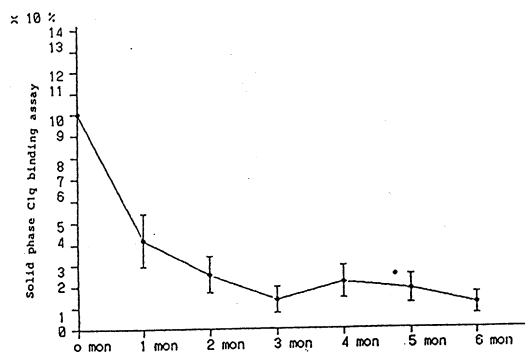


図 6 治療による ClqSP 法による CIC の変動

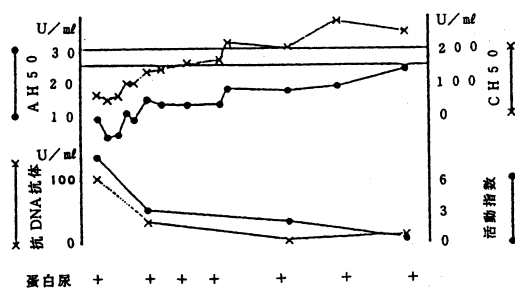


図 7

表2 眼圧亢進を認めた患者

Pt.No	Dx.	Sex	Age	Corticosteroid				Ocul.Pres.		P> 21 Dur.	Ope.	Outcome
				Init.	Onset	Total	Dur.	rt.	lt.			
1	SLE	F	32	80	35	10400	160	46	46	7	no	fair
2	SLE	F	24	60	30	15000	320	46	65	3	no	fair
3	SLE	F	29	60	12.5	9900	270	n.d.	52	7	yes	fair
4	SLE	F	40	60	40	5500	102	46	46	2	no	fair
5	SLE	F	24	p	50	3800	22	21	26	2	no	fair
6	SLE	F	19	40	60	1800	39	21.7	22.5	3	no	fair
7	SLE	F	16	40	40	840	21	22	28.7	3	no	fair
8	SLE	F	32	20	80	2660	32	25	25	3	no	fair
9	SLE	M	12	50	50	250	5	25	22	3	no	fair
10	SLE	F	25	600	400	16500	30	36	42	7	no	fair
10	SLE	F	27	p	50	5100	22	28	32	90	yes	fair
11	SLE	F	39	p	30	4200	40	42	20	120	yes	blind
12	SLE	F	16	60	60	2400	40	42	45	14	no	fair
13	PM/DM	F	52	30	30	900	30	36	38	120	yes	blind
14	MRA	M	63	30	12.5	1300	46	50	24	120	yes	blind

診断名, 性, 年齢, 副腎皮質ステロイド投与量 (治療開始時, 緑内障発症時, 総投与量: mg, 投与期間: day), 発症時眼圧 (右, 左: mmHg), 眼圧亢進期間 (>21mmHg: day), 手術の必要の有無, 最終結果を記した。

(n.d.測定せず, p パルス療法)

F. b. 膠原病発症における遺伝因子の関与 (塩川左斗志, 安田正之, 延永 正)

ビトロネクチンは補体系の重要な制御タンパクであるが, 遺伝的多型があり, その多型は遺伝子上の一塩基置換によって生じることが明らかにされている。この多型はビトロネクチンタンパクの protease 感受性を決める重要な多型であることが知られている, 今回我々は SLE, RA 患者のビトロネクチン遺伝子型を PCR-RFLP 法で決定し, 正常者との間で遺伝子型の分布に差がみられるかどうかを検討した。その結果, SLE, RA と正常者との間に明らかな差のないことが判明した (表 5)。

F. c. クラス別抗血管内皮細胞抗体とその作用 (延永 正, 和田哲也, 神宮政男, 安田正之, 江崎一子)

血管炎の原因の 1 つとして抗血管内皮細胞抗体 (抗 EC 抗体) の関与が示唆されている。RA においてクラス別抗 EC 抗体を測定したところ, IgG クラス抗 EC 抗体は関節外症状を示す RA で RA や健常者と比較して有意に増加を認めたが, IgM クラス抗 EC 抗体では認められなかった。つぎに, 血清より抗 EC 抗体を分離し, その EC 障害性を MTT 還元法にて検討したところ, IgG 分画に最も強い障害性を認めたが, 補体の関与は認められなかった。さらに抗 EC 抗体の性状について検討する必要がある。

表3 CIC の測定方法と疾患活動性との関連性

Method	ClqDT	ClqSP	RCRIA	aC3dEIA
No	17	105	53	83
臨床スコア	0.519*	0.409***	0.064	0.216*
検査スコア	0.463	0.425***	0.199	0.244*
活動性スコア	0.587*	0.418***	0.153	0.283*
CH50	-0.396	-0.330***	-0.133	-0.307*

表中の数字は相関係数を示す

(* < p*0.05, ** p*0.01, *** p*0.001)

表4 臨床検査や疾患活動性に対する AH50と CH50との関係の比較

		CIC	DNA	ANF	ESR	γ -qlb	活動指数
AH50	γ	-0.503	-0.026	-0.211	-0.427	-0.495	-0.239
	p <	0.01	n.s.	n.s.	0.01	0.01	n.s.
	n	69	106	54	39	37	40
CH50	γ	-0.472	-0.196	-0.300	-0.265	-0.209	-0.510
	p <	0.01	0.05	0.05	n.s.	n.s.	n.s.
	n	77	113	61	n.s.	n.s.	0.05

表5 Distribution of the genotypes of the VN polymorphism at the nucleotide position 4056

Group	Genotype			Total
	T/T	T/C	C/C	
Control	28	30	3	61
SLE	27	17	5	49
RA	46	29	1	76

G. 温泉治療学に関する研究

G. a. 人工炭酸浴の慢性関節リウマチ (RA) に対する効果 (田原 亨, 安田正之, 延永 正)

我々は温泉浴の検討を継続して行っているが, 人工炭酸浴剤 (花王バブ剤) を温泉モデルとしプラセボ浴剤を用いて RA 患者への効果を比較検討した. 対象患者は単回浴42名, 4週間浴40名で試験前後で評価した. その結果, 単回浴で人工炭酸浴剤とプラセボ浴剤はともに握力, 疼痛関節数を有意に改善した. 単回浴で血中 β エンドルフィン値は人工炭酸浴剤, プラセボ浴

剤浴とも低下の傾向を示したが有意な変化ではなかった。4週間連続浴では人工炭酸浴浴剤、プラセボ剤ともランスパリー活動指数、疼痛点数、ADLに有意な変動を与えなかったが、人工炭酸浴剤はいずれも改善傾向を示したのに対してプラセボ浴剤は悪化傾向を示した。また、有意ではなかったが患者評価、医師評価、全般有用度とも人工炭酸浴剤のほうが高い有効率を示した。

原著論文

1. 牟田浩実, 山本政弘, 安田正之, 和田哲也, 塩川左斗志, 末永康夫, 延永 正, 1991.
SLEに合併した錐体路症状および複数の脳神経障害.
九州リウマチ, 10, 50-54.
2. 山本政弘, 和田哲也, 安田正之, 延永 正, 1991.
Behcet 病の合併が疑われた SLE の 1 例.
九州リウマチ, 10, 55-57.
3. 川上 治, 安田正之, 山本政弘, 浜田修二, 塩川左斗志, 神宮政男, 延永 正, 1991.
メトトレキセートによると思われる間質性肺炎の一例.
九州リウマチ, 10, 155-160.
4. 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, 1991.
マウス IgG 型モノクローナルリウマイト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. 九州リウマチ, 10, 169-173.
5. 大石省一郎, 江崎一子, 延永 正, 1991.
慢性関節リウマチの血清粘度と疾患活動性.
臨床と研究, 7, 2027-2029.
6. 趙 育松, 西村正幸, 神宮政男, 安田正之, 延永 正, 1991.
血管内皮細胞および滑膜細胞における低出力レーザー照射による微細構造の変化.
リウマチ科, 5, 279-286.
7. 宮脇昌二, 鳥飼勝隆, 夏目いつ子, 延永 正, 大塚栄治, 鈴木輝彦, 大野修嗣, 東条 毅, 小笠原 孝, 橋本博史, 高崎芳成, 橋本武則, 佐久間 昭, 1991.
正常人ならびにシェーグレン症候群における唾液分泌機能測定法の検討 - ガムテストとサクソンテストについて -
リウマチ, 31, 22-27.
8. 塩川優一, 延永 正, 斉藤輝信, 浅木 茂, 小川暢也, 1991.
非ステロイド性抗炎症剤による上部消化管傷害に関する疫学的調査.
リウマチ, 31, 96-111.
9. 西岡久寿樹, 延永 正, 佐久間 昭, 1991.

慢性関節リウマチに対するサラゾスルファピリジン腸溶錠（JP-306）の二重盲検比較試験－PJ-306 1g, 2g/日のプラセボに対する 3 群間比較試験－.

リウマチ, 31, 327-345.

10. Ezaki,I., Kanda,H., Sakai,K., Fukui,N., Shingu,M., Nobunaga,M., and Watanabe,T. 1991.

Restricted diversity of the variable region nucleotide sequences of the heavy and light chains of a human rheumatoid factor.

Arthritis Rheum 34, 343-350.

11. 塩川優一, 本間光夫, 七川歆次, 宮本昭正, 廣瀬俊一, 延永 正, 水島 裕, 菅原幸子, 蕨 治言, 近藤啓文, 小川暢也, 1991.

慢性関節リウマチに対するミゾリビンの二重盲検試験－ロベンザリット二ナトリウムを対照薬とした多施設共同研究－.

炎症, 11, 375-396.

12. 和田哲也, 神宮政男, 吉岡和則, 江崎一子, 延永 正, 1991.

健康者単核球の免疫グロブリンおよびリウマトイド因子産生に対する免疫調節剤の影響.

炎症, 11, 561-566.

13. 趙 育松, 神宮政男, 延永 正, 1991.

アジュバント関節炎に対する柴苓湯, 人參養榮湯および加味帰脾湯の効果.

炎症, 11, 275-276.

14. 和田哲也, 吉岡和則, 安田正之, 江崎一子, 延永 正, 1991.

慢性関節リウマチにおける免疫複合体の検討.

九州補体, 3, 6-11.

15. 友岡和久, 安田正之, 延永 正, 1991.

全身性エリテマトーデスにおける alternative pathway の検討.

九州補体, 3, 39-41.

16. 安田正之, 友岡和久, 末永康夫, 延永 正, 1991.

SLE の臨床経過観察における免疫複合物の測定法の選択.

九州補体, 3, 42-45.

17. 趙 育松, 安田正之, 山本政弘, 塩川左斗志, 末永康夫, 延永 正, 1991.

培養ヒト関節構成細胞に対する He-Ne レーザーの影響

－DNA 合成および von Willebrand 因子・フィブロンネクチンの産生－.

日温気物医誌, 54, 168-172.

18. 田原 亨, 安田正之, 延永 正, 1991.

人工炭酸浴の慢性関節リウマチに対する効果.

- 日温気物医誌, 54, 224-230.
19. 神宮政男, 延永 正, 浜松典子, 1991.
FOY-305による IL-1依存性軟骨基質破壊の抑制およびコラゲナーゼ活性抑制.
現代医療, 23, 2981-2984.
20. 神宮政男, 延永 正, 浜松典子, 1991.
アジュバント関節炎に対する FOY-305の効果.
現代医療, 23, 2985-2987.
21. 塩川優一, 本間光夫, 宮本昭正, 廣瀬俊一, 延永 正, 水島 裕, 菅原幸子, 藤 治言,
近藤啓文, 小川暢也, 1991.
慢性関節リウマチに対する免疫抑制剤ミゾリビンの臨床評価ー基礎治療をもとにプラセボ
を対象薬とした多施設二重盲検比較試験ー.
医学のあゆみ, 156, 811-831.
22. 塩川優一, 七川欽次, 延永 正, 菅原幸子, 安倍 達, 廣瀬俊一, 柏崎禎夫, 小川暢也,
1991.
新しい抗リウマチ剤 MS-932の慢性関節リウマチに対する臨床的検討.
ーロベンザリット二ナトリウムを対象とする二重盲検比較試験ー.
臨床医薬, 7, 1309-1346.
23. 安田正之, 和田哲也, 野中史郎, 延永 正, 1991.
再発性腓炎を疑われた続発性アミロイドーシスの1例.
Rheumatology Case Studies. 4, 5-8.
24. 野中史郎, 大石省一郎, 延永 正, 1991.
回腸穿孔をきたしたRAの1例.
Rheumatology Case Studies. 4, 9-10.
25. 安田正之, 赤嶺康夫, 末廣, 織部元廣, 蔵田孝雄, 山本政弘, 坂本啓二, 1991.
再生不良性貧血に対する Ubenimex の治療効果.
Biotherapy. 5, 1799-1804.
26. Yasuda, M., and Nobunaga, M. 1991.
Serum antibodies to cytoskeletal systems in patients with adult T-cell leukemia and
healthy HTLV-1 carriers.
Leukemia and Lymphoma. 4, 375-380.
27. 安田正之, 和田哲也, 織部元廣, 大塚栄治, 吉田史郎, 小宅和俊, 吉岡和則, 延永 正,
1991.
慢性関節リウマチに対する免疫調節剤の二剤併用療法. ーlobenzarit の追加併用ー
リウマチ科, 6, 90-96.

28. Yoshioka,K., Takano,S., Yasuda,M., and Nobunaga,M. 1991.
Evaluation of disease activity by hand X-ray findings in rheumatoid arthritis.
Japanese Journal of Rheumatology, 3, 163-169.
29. Tawara,T., Shingu,M., Nobunaga,M., and Naono,T. 1991.
Effects of recombinant human IL-1 β on production of prostaglandin E₂, leukotriene B₄, NAG, and superoxide by human synovial cells and chondrocytes.
Inflammation. 15, 145-157.
30. Ahmadzadeh,N., Shingu,M., Nobunaga,M., and Tawara,T. 1991.
Relationship between leukotriene B₄ and immunological parameters in rheumatoid synovial fluids.
Inflammation, 15, 497-503.
31. Shiokawa,S., Yasuda,M., Yamamoto,M., Nobunaga,M. 1991.
Application of nested polymerase chain reaction for the detection of HTLV-I genome.
Leukemia, 5, 1010-1011.
32. Shiokawa,S., Shingu,M., Nishimura,M., Yasuda,M., Yamamoto,M. Tawara,T., Wada,T., Nobunaga,M. 1991.
Multicentric reticulohistiocytosis associated with subclinical Sjögren's syndrome.
Clinical Rheumatology. 10, 201-205.
33. Yamamoto,M., Yasuda,M., Shiokawa,S., Nobunaga,M. 1991.
Effects of colony-stimulating factors on proliferation and activation of synovial cells.
Clinical Rheumatology. 10, 277-282.
34. 有富 寛, 延永 正, 1991.
変形性膝関節症に対する新抗炎症剤 CN-100初期第Ⅱ相臨床試験.
医学と薬学, 25, 527-544.
35. 西村正幸, 神宮政男, 延永 正, 篠 力, 堀 嘉昭, 1991.
Tumor Necrosis Factor- α による尋常性乾癬病変部皮膚からの Interleukin-6分泌の亢進.
西日本皮膚科, 53, 758-761.
36. 西村正幸, 神宮政男, 延永 正, 堀 嘉昭, 1991.
培養系における尋常性乾癬の病変部皮膚および末梢血単核球の Tumor Necrosis Factor 分泌活性.
西日本皮膚科, 53, 751-754.
37. 西村正幸, 神宮政男, 延永 正, 堀 嘉昭, 1991.
尋常性乾癬患者末梢血単核球の Interleukin-1 α , Interleukin-1 β および Interleukin-6分泌活性.
西日本皮膚科, 53, 755-757.

38. Shingu,M., Nobunaga,M., Ezaki,I., Yoshioka,K. 1991.
Recombinant human IL-1 β and TNF- α stimulate production of IL-1 α and IL-1 β by
vascular smooth muscle cells and IL-1 α by vascular endothelial cells.
Life Sciences, 49, 241-246.
39. Nishimura,M., Shingu,M., Hamamatsu,N., Shino,T., Nobunaga,M., and Hori,Y. 1991.
Psoriatic skin secretes an increased level of interleukin-6 in vitro.
皮膚科紀要, 8, 153-157.
40. 神宮政男, 延永 正, 児玉修嗣, 1991.
ヒト滑膜細胞, 軟骨細胞および血管内皮細胞の TIMP 産生に対するサイトカインの影響.
Medical Topics Series リウマチ '91, 80-88.

総 説

1. 延永 正, 1991.
クライオ療法.
ペインクリニック, 12, 631-636.
2. 延永 正, 1991.
関節リウマチ.
臨床と研究, 68, 382-386.
3. 延永 正, 1991.
『リウマチ病セミナー I』を読んで.
医学のあゆみ, 159, 235-236.
4. 延永 正, 1991.
抗リウマチ剤.
日本医事新報, 3502, 11-15.
5. 延永 正, 1991.
リウマチ疾患と消化管.
Rheumatology Case Studies. 4, 2-4.
6. 延永 正, 1991.
I. 診断の進歩 5. Felty 症候群
日本内科学会雑誌, 80, 1742-1745.
7. 延永 正, 1991.
慢性関節リウマチの早期診断のために・悪性関節リウマチの新しい診断基準の妥当性と限界は?
Medical practice. 8, 1051-1053.

8. 延永 正, 1991.
RA の発症に関与する諸因子.
Clinician, 401, 476-480.
9. 延永 正, 1991.
慢性関節リウマチ.
内科, 67, 1327-1332.
10. 神宮政男, 1991.
血管内皮細胞の TIMP.
炎症, 11, 529-537.
11. 神宮政男, 延永 正, 1991.
慢性関節リウマチ.
臨床と研究, 68, 1982-1986.
12. 秋月正史, 内田詔爾, 延永 正, 1991.
慢性関節リウマチと QOL.
Medik. 8, 1-10.
13. 延永 正, 1991.
リウマチの治療.
毎日ライフ. 12.
14. 江崎一子, 延永 正. 1991.
アレルギーと自己免疫 5) 自己抗体 (1) リウマトイド因子.
臨床検査, 35, 181-184.
15. 江崎一子, 延永 正, 1991.
免疫複合体測定最近の進歩と臨床評価ー各種測定法の臨床的検討ー.
リウマチ科, 5, 352-357.
16. 神宮政男, 1991.
金剤の適用と具体的使用法ーその効果と副作用の予防.
リウマチ科, 5, 35-41.

著 書

1. 延永 正, 1991.
ナブメトン.
今日の医薬事情 (堀岡正義監修), pp9-14. 薬事新報社.
2. 延永 正, 1991.
慢性関節リウマチ.

今日の内科学（宮本昭正，水島 裕編集），pp1782-1790. 医歯薬出版.

3. 延永 正，1991.

リウマチ性疾患の検査・診断.

内科学（上田英雄，武内重五郎，杉本恒明編集），pp1092-1095. 朝倉書店.

4. 延永 正，神宮政男，安田正之，織部元広，立川啓二，1991.

抗リウマチ剤の使い方.

（延永 正編集），南江堂.

5. 織部元広，吉田史郎，1991.

リウマチケアハンドブック－具体的なケアと診療の実際－

（延永 正監修），南江堂.

6. 安田正之，延永 正. 1991.

HLA.

概念の整理（吉竹 毅，松尾博司，越川昭三編集），pp81-82. 真興交易医書出版.

7. 織部和宏，延永 正，1991.

抗腭抗体陽性の Sjögren 症候群の 1 例.

日本における慢性腭炎（斉藤洋一監修），pp178-179. 国際医書出版.

厚生省特定疾患研究班報告書

1. 延永 正，和田哲也，安田正之，神宮政男，吉岡和則，江崎一子，1991.

血管内皮細胞障害に関する研究－障害マーカーと障害因子について－.

厚生省特定疾患・難治性血管炎調査研究班 1990年度研究報告書，128-130.

2. 神宮政男，1991.

慢性関節リウマチ患者における，骨髓血由来単核球の免疫グロブリンおよびリウマトイド因子産生に関する検討.

平成 2 年度厚生省リウマチ調査研究事業報告書，211-221.

3. 神宮政男，1991.

RA 及び OA 患者骨髓好中球のスーパーオキシド産生に関する研究.

平成 2 年度厚生省リウマチ調査研究事業報告書，222-225.

4. 延永 正，安田正之，1991.

遅効性抗リウマチ薬の追加併用療法に関する研究.

平成 2 年度厚生省リウマチ調査研究事業報告書，260-264.

学会発表

1. 長野康人，安田正之，田原 亨，山本政弘，塩川左斗志，野中史郎，友岡和久，神宮政男，

延永 正 (1991, 2/16).

著明な関節変形を来した SLE の 1 例.

第212回日本内科学会九州地方会, 福岡.

2. 一番ヶ瀬義彦, 山本政弘, 塩川左斗志, 野中史郎, 安田正之, 神宮政男, 延永 正 (同上).
脊椎強直を来した掌蹠膿疱症性骨関節炎の 1 例.

3. 橋本 通, 鴻池直邦, 勝野 誠, 小鶴三男, 阿南健一, 梅村 創, 木村暢宏, (同上).
Ph⁺陽性急性リンパ性白血病 ALL の 1 例.

4. 長野康人, 安田正之, 田原 亨, 山本政弘, 塩川左斗志, 野中史郎, 友岡和久, 神宮政男,
延永 正 (1991, 3/16-3/17).

著名な関節変形を来した SLE の一例.

第 1 回日本リウマチ学会・九州沖縄支部学術集会, 福岡.

5. 一番ヶ瀬義彦, 山本政弘, 塩川左斗志, 野中史郎, 田原 亨, 安田正之, 神宮政男, 延永
正 (同上).

脊椎強直を来した掌蹠膿疱症性骨関節炎の一例.

6. 安田正之, 山本政弘, 塩川左斗志, 野中史郎, 田原 亨, 川上 治, 一番ヶ瀬義彦, 長野
康人, 神宮政男, 延永 正 (同上).

慢性関節リウマチ患者の死因に関する検討.

7. 和田哲也, 吉岡和則, 大塚栄治, 立川啓二, 織部元廣, 吉田史郎, 延永 正 (同上).
慢性関節リウマチに対するナブロキセン (300mg) カプセルの長期投与成績.

8. 橋本 通, 鴻池直邦, 勝野 誠, 小鶴三男, 阿南健一, 梅村 創, 木村暢宏, 菊池昌弘
(1991, 4/14-4/16).

成人 CD7(+) CD4(-) CD8(-) acute leukemia 9例の臨床血液学的検討.

第53回日本血液学会, 京都.

9. 安田正之, 赤嶺康夫, 末廣朋来, 織部元廣, 蔵田孝雄, 山本政弘, 坂本啓二 (同上).
ベスタチン追加併用による再生不良性貧血の治療.

10. 田原 亨, 安田正之, 延永 正 (1991, 4/22-4/23).

慢性関節リウマチに対する He-Ne レーザー照射の効果.

第56回日本温泉気候物理医学会, 石川.

11. 趙 育松, 安田正之, 山本政弘, 延永 正 (同上).

関節炎に対するレーザー照射-Ⅲ. 培養細胞によるタンパク質合成に対する効果-.

12. 江崎一子, 境田博之, 岩本幸子, 小林茂人, 東 威, 河合 忠, 広瀬俊一, 延永 正
(1991, 4/25-4/27).

慢性関節リウマチの疾患活動性と IgG-RF-経過観察における検討-.

第35回日本リウマチ学会, 東京.

13. 野中史郎, 安田正之, 延永 正 (同上).
膠原病患者における Heat Shock Protein family の病因的意義.
14. 一番ヶ瀬義彦, 安田正之, 塩川左斗志, 山本政弘, 和田哲也, 延永 正 (同上).
関節痛に肺線維症をともなった5症例.
15. 末永康夫, 山本政弘, 塩川左斗志, 安田正之, 神宮政男, 延永 正 (同上).
慢性関節リウマチ患者関節液中の顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) について.
16. 延永 正, 田原 亨, 一番ヶ瀬義彦, 川上 治, 長野康人 (同上).
RA の経過・予後調査成績一統報.
17. 山本純己, 延永 正 (同上).
RA 診断基準作成のための調査報告.
18. 神宮政男, 長野康人, 野中史郎, 山本政弘, 一番ヶ瀬義彦, 延永 正 (同上).
RA 患者単核球の IL-4 産生.
19. 塩川左斗志, 神宮政男, 安田正之, 山本政弘, 田原 亨, 和田哲也, 延永 正 (同上).
多中心性細網組織球症患者の関節液中の細胞のサイトカイン産生能について.
20. 安田正之, 和田哲也, 延永 正 (同上).
Life-table analysis による DMARD 併用療法の継続期間の検討.
21. 安田正之, 和田哲也, 織部元廣, 吉岡和則, 大塚栄治, 延永 正 (同上).
DMARD の効果不十分例に対する Lobenzarit の追加併用の効果.
22. 和田哲也, 安田正之, 神宮政男, 延永 正 (同上).
血管内皮細胞障害における第 8 因子関連抗原と A1-RNase について.
23. 和田哲也, 安田正之, 神宮政男, 江崎一子, 延永 正 (同上).
関節外症状を伴う慢性関節リウマチにおける抗血管内皮細胞抗体と免疫複合体.
24. 友岡和久, 安田正之, 延永 正 (同上).
慢性関節リウマチにおける補体分解産物の測定 II : SLE との比較.
25. 川上 治, 浜田修二, 山本政弘, 塩川左斗志, 安田正之, 延永 正 (同上).
Methotrexate によると思われる間質性肺炎の一例.
26. 川上 治, 山本政弘, 安田正之, 延永 正 (1991, 5/18).
ARDS を合併したと思われる SLE の一例.
第213回日本内科学会九州地方会, 久留米.
27. 長野康人, 安田正之, 神宮政男, 延永 正 (同上).
多彩な症状と自己抗体を認めた Overlap 症候群の一例.
28. 野中史郎, 安田正之, 延永 正 (1991, 6/6-6/8).
慢性関節リウマチ (RA) における CD5⁺Bcell の意義.

第19回日本臨床免疫学会, 長崎.

29. 末永康夫, 山本政弘, 安田正之, 塩川左斗志, 神宮政男, 延永 正 (同上).
早期慢性関節リウマチ患者における血清可溶性 IL-2 受容体の検討.
30. 安田正之, 野中史郎, 塩川左斗志, 山本政弘, 末永康夫, 延永 正 (同上).
免疫抑制剤と prednisolon の併用による寛解維持中の SLE 患者における末梢血 CD5⁺Bcell, TCR $\gamma \delta$ cell.
31. 神宮政男, 江崎一子, 山本政弘, 野中史郎, 延永 正 (同上).
慢性関節リウマチにおける骨髓単核球のリウマトイド因子および免疫グロブリン産生.
32. Yasuda, M., and Nobunaga, M. (1991, 6/30-7/6)
Treatment of patients with rheumatoid arthritis using two disease-modifying antirheumatic drugs (Two DMARD Therapy).
European Congress of Rheumatology, Budapest, Hungary.
33. 神宮政男, 江崎一子, 延永 正 (1991, 7/19-7/20).
慢性関節リウマチ患者血漿エンドセリン定量とその臨床的意義.
第12回日本炎症学会, 東京.
34. 延永 正 (同上).
シンポジウム: 免疫調節剤の多剤併用療法.
35. 神宮政男 (同上).
シンポジウム: 慢性関節リウマチの関節破壊における活性酸素の役割.
36. 野中史郎, 安田正之, 延永 正 (同上).
膠原病における HSP 65K に対する抗体.
37. 一番ヶ瀬義彦, 末永康夫, 安田正之, 延永 正 (同上).
肺線維症を合併した慢性関節リウマチの臨床的特徴.
38. 末永康夫, 山本政弘, 神宮政男, 安田正之, 延永 正 (同上).
慢性関節リウマチ患者血清および関節液のサイトカインおよび可溶性 IL-2 レセプター.
39. 和田哲也, 神宮政男, 吉岡和則, 江崎一子, 延永 正 (同上).
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 NSAID の影響.
40. 江崎一子, 和田哲也, 神宮政男, 延永 正 (同上).
Bucillamine, Auranofin, Sulphasalazine の IgMRF 分泌に及ぼす影響.
41. 大塚栄治, 織部元廣, 安田正之, 神宮政男, 延永 正 (同上).
慢性関節リウマチに続発したアミロイドーシスとリウマトイド因子の関連.
42. 友岡和久, 安田正之, 延永 正 (同上).
慢性関節リウマチにおける補体分解産物の測定.

43. 大塚栄治, 延永 正 (同上).
慢性関節リウマチにおける抗炎症剤の消化器障害－胃前庭部潰瘍と胃粘膜血流の関連－.
44. 末永康夫, 野中史郎, 安田正之, 延永 正 (1991, 9/7-9/8).
膠原病治療中に間質性肺炎を合併した3例.
第2回日本リウマチ学会・九州沖縄支部学術集会, 大分.
45. 安田正之, 吉岡和則, 末永康夫, 延永 正 (同上).
シンポジウム I : RA の関節破壊の予後を予想する因子.
関節病変の部位と予後の予測に関する検討.
46. 安田正之, 織部元廣, 大塚栄治, 吉岡和則, 和田哲也, 延永 正 (同上).
シンポジウム II : RA の軟部組織の外科的処置.
RA の肢体壊死と皮下結節切除の予後.
47. 野中史郎, 塩川左斗志, 安田正之, 神宮政男, 延永 正, 渡辺大介, 田代光太郎 (同上).
腸管穿孔を来したアミロイドーシス合併慢性関節リウマチの1例.
48. 末永康夫, 野中史郎, 安田正之, 延永 正 (1991, 9/21).
膠原病治療中に間質性肺炎を合併した3例.
第214回日本内科学会九州地方会, 北九州.
49. 和田哲也, 吉岡和則, 恵良昭一, 延永 正 (同上).
急性呼吸不全で死亡した MRA の1例.
50. Shingu, M., Nobunaga, M., Naono, T., Isayama, T. (1991, 10/6-10/11)
Inhibition by bucillamine, a remission inducing drug and IL-4 of cartilage matrix degradation.
2nd International Congress on Inflammation. Rome.
51. 神宮政男, 延永 正, 腰原康子, 諫山哲郎, 直野 敬 (1991, 10/26)
軟骨破壊および骨破壊に対するブシラミンの抑制作用.
第1回日本リウマチ学会近畿支部学術集会, 神戸.
52. 橋本 通, 鴻池直邦, 高比良宏之, 小鶴三男, 阿南健一, 大島孝一, 菊池昌弘, 秋吉都美, 木村暢宏 (1991, 11/7-11/9)
血漿及び培養上清中 IL-6 が高値を呈した T 細胞性慢性リンパ性白血病 (CD4⁺/CD8⁺CLL) の一症例.
第33回日本臨床血液学会, 東京.
53. Nobunaga, M., Shiokawa, Y., Saito, T., Asaki, S., Ogawa, N (1991, 11/17-11/21).
Lesions of the gastrointestinal tract associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).
55th Annual Meeting of American College of Rheumatology. Boston, USA.

54. Warabi,H., Honma,M., Shichikawa,K., Miyamoto,T., Hirose,S., Nobunaga,M., Mizusima,Y., Sugawara,S., Kondo,H., Ogawa,N., and Shiokawa,Y. (同上)
Clinical evaluation of an immunosuppressive agent, mizoribine for rheumatoid arthritis.
55. 盧 茂生, 塩川左斗志, 和田哲也, 橋本 通, 延永 正 (1991, 11/24).
重症筋無力症 (MG) 症状を呈した混合性結合組織病 (MCTD) の 1 例.
第215回日本内科学会九州地方会, 長崎.
56. 末永康夫, 野中史郎, 安田正之, 神宮政男, 延永 正 (同上).
末梢神経障害を伴った MCTD の 1 例.
57. 神宮政男, 延永 正 (1991, 11/27-11/29)
慢性関節リウマチ患者単核球による可溶性 IL-2レセプター産生と治療薬剤による抑制.
第21回日本免疫学会, 熊本.

研究会・その他

1. 川上 治 (1991, 2/21).
大量のステロイドを要したオーバーラップシンドロームの一例.
第 8 回大分感染症研究会, 大分.
2. 神宮政男 (1991, 3/1).
RA の病態と治療 最近の話題.
炎症と免疫, 倉敷.
3. 一番ヶ瀬義彦, 長野康人, 安田正之, 神宮政男, 延永 正 (1991, 3/9).
最近 5 年間に当科で経験した不明熱32例の検討.
平成 2 年度会員による学術講演会, 別府.
4. 和田哲也, 吉岡和則, 安田正之, 江崎一子, 延永 正 (1991, 5/25).
慢性関節リウマチにおける各種免疫複合体の検討.
第 4 回九州臨床補体研究会, 福岡.
5. 友岡和久, 安田正之, 延永 正 (同上).
全身性エリテマトーデスにおける alternative pathway の検討.
6. 安田正之, 友岡和久, 末永康夫, 延永 正 (同上).
SLE の臨床経過観察における免疫複合物の測定法の選択.
7. 友岡和久, 安田正之, 延永 正 (1991, 6/13).
膠原病における補体分解産物の意義.
平成 3 年度第 1 回生医研集談会, 別府.
8. 神宮政男 (1991, 6/20).

SLEの病態最近の話題.

広島県膠原病研究会, 広島.

9. 神宮政男 (1991, 7/17).

RAとサイトカイン.

大分リウマチ懇話会, 別府.

10. 神宮政男 (1991, 8/24).

関節破壊における活性酸素の役割.

炎症と免疫研究会, 神戸.

11. 江崎一子, 延永 正, 神田秀樹, 渡辺 武 (1991, 8/24).

ヒト型モノクローナルリウマトイド因子K鎖遺伝子の細胞への導入と発現蛋白質の解析.

第6回AA.IC研究会, 東京.

12. 神宮政男, 江崎一子, 和田哲也, 延永 正 (同上).

慢性関節リウマチにおける骨髓単核球のリウマトイド因子および免疫グロブリン産生.

13. 和田哲也, 一番ヶ瀬義彦, 友岡和久, 安田正之, 神宮政男, 延永 正 (1991, 10/12).

脊椎強直をきたした男性3症例.

第1回日本AS研究会, 大阪.

14. 延永 正 (1991, 10/13).

慢性関節リウマチの薬物療法.

第2回熊本セミナー, 熊本.

15. 末永康夫, 神宮政男, 山本政弘, 江崎一子, 安田正之, 延永 正 (1991, 10/26).

慢性関節リウマチ患者血清および関節液のサイトカインおよび可溶性IL-2レセプター.

平成3年度第2回生医研集談会, 別府.

班会議

1. 和田哲也, 吉岡和則, 神宮政男, 江崎一子, 安田正之, 延永 正 (1991, 1/24-1/25).

血管内皮細胞障害に関する研究—障害マーカーと障害因子について—.

第2回厚生省特定疾患難治性血管炎調査研究班総会, 東京.

2. 神宮政男, 山本政弘, 野中史郎, 直野 敬, 江崎一子, 延永 正 (1991, 1/25).

RAおよびOA患者由来骨髓単核球のリウマトイド因子産生.

慢性関節リウマチ調査研究事業病態の解明研究班, 大阪.

3. 諫山哲郎, 神宮政男, 直野 敬, 小野直彦, 延永 正 (同上).

RAおよびOA患者骨髓好中球のスーパーオキシド産生.

4. 延永 正 (1991, 3/2).

抗リウマチ薬の併用療法—新しい治療法の試行と今後の展望—.

第2回合同班会議, 東京.