

<特集「腎疾患と移植」>

膠原病・リウマチ性疾患と腎病変

河野 正孝*, 川人 豊

京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学

Renal Involvement in Rheumatic Diseases

Masataka Kohno and Yutaka Kawahito

*Department of Inflammation and Immunology,
Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

抄 録

腎病変は膠原病・リウマチ性疾患においてしばしば出現し、末期腎不全から透析療法に至る症例も稀ではない。全身性エリテマトーデスの腎病変はループス腎炎とも呼ばれ、多くの場合糸球体腎炎を呈する。腎生検を施行しその病変の広がりや活動性の程度を評価したうえで、副腎皮質ステロイドと免疫抑制剤での治療を行う。小型血管炎である ANCA 関連血管炎の腎障害は臨床的には急速進行性糸球体腎炎を呈し、短期間で腎不全に移行することが多い。本邦で多い顕微鏡的多発血管炎の腎組織では、免疫グロブリンや補体の沈着をほとんど認めない pauci-immune 型の半月体形成性腎炎を呈する。重症例ではパルスを含む大量の副腎皮質ステロイド剤とシクロフォスファミドの併用療法が基本となる。強皮症腎クリーゼは急激な血圧の上昇と腎機能低下を生ずる病態である。腎虚血による高レニン性の高血圧と急性腎不全を呈する。治療はアンギオテンシン変換酵素阻害薬が第一選択である。関節リウマチにおける腎病変は原疾患のコントロール不足が原因で生ずる二次性アミロイドーシスと、非ステロイド性消炎鎮痛剤や抗リウマチ薬による薬剤性腎障害に注意が必要である。

キーワード：ループス腎炎、ANCA 関連血管炎、強皮症腎クリーゼ、二次性アミロイドーシス。

Abstract

Renal manifestations occur frequently and are major causes of morbidity and mortality in patients with rheumatic diseases. In a significant proportion of patients, the disease progresses to end-stage renal failure. Glomerulonephritis which occurs in approximately 50% of lupus patients is a major determinant of outcome in patients with systemic lupus erythematosus. Some regimens with combination of corticosteroid and immunosuppressant are shown to be effective. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitides include Wegener granulomatosis, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome. In Japan microscopic polyangiitis is most common and it shows pauci-immune small-vessel vasculitis which is a multisystem disease with frequent renal involvement. Patients with

平成24年12月26日受付

*連絡先 河野正孝 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上ル梶井町465番地
mkohno@koto.kpu-m.ac.jp

generalized or severe disease, including those with renal vasculitis, should receive intravenous or oral cyclophosphamide with full doses of prednisolone. Scleroderma renal crisis is a major complication which occurs in 5% of patients with systemic sclerosis. It is characterized by malignant hypertension and oligo/anuric acute renal failure. The prognosis of scleroderma renal crisis has dramatically improved with the introduction of angiotensin-converting enzyme inhibitors. Patients with rheumatoid arthritis sometimes show renal involvement which are caused by secondary amyloidosis. Disease modifying anti-rheumatic drugs or non-steroidal anti-inflammatory drugs can also induce renal injury.

Key Words: lupus nephritis, ANCA-associated vasculitis, scleroderma renal crisis, secondary amyloidosis.

はじめに

膠原病は自己免疫機序による全身性の多彩な臓器障害を来す疾患である。腎病変は膠原病・リウマチ性疾患においてしばしば出現し、また末期腎不全から透析療法に至る症例も稀ではない。また原疾患による腎病変とともに治療により生じる腎病変も問題になることが多く注意が必要である。本稿では特に腎病変をきたしやすい、全身性エリテマトーデス、血管炎症候群、強皮症、関節リウマチについて概説する。

全身性エリテマトーデス

全身性エリテマトーデス (SLE: systemic lupus erythematosus) は我が国では約6万人(平成23年度特定疾患医療受給者証交付件数)の患者が存在し男女比が1:9と女性に多く、発病年齢は20~40歳が最も多い。病因は現在のところ不明であるが、多発家系の存在や一卵性双生児における高い一致率等から遺伝的素因があることが想定され、特定の遺伝的素因を有する人にウイルス感染、紫外線、薬物などの環境要因が加わることで発症すると考えられている¹⁾。臨床症状として発熱や全身倦怠感等の全身症状、蝶形紅斑 (butterfly rash) や光線過敏症、無痛性口内炎等の皮膚・粘膜症状、関節痛・関節炎や筋肉痛等を呈し、胸膜炎や心膜炎等の漿膜炎や神経症状を来す症例も認める。SLEの診断には1997年の米国リウマチ学会 (American College of Rheumatology: ACR) 改定分類基準 (表1)²⁾ が用いられ、11項目中4項目を満たしたものをSLEと診断する。腎症状はSLEの約

50%の症例に出現するとされ、一般にループス腎炎とも呼ばれ、多くの場合糸球体腎炎の形を取る。分類基準内では持続する蛋白尿 (0.5g/日以上) または細胞性円柱の存在が挙げられているが、これらの所見を認めた場合、腎生検を施行しその病変の広がりや活動性の程度を評価する。現在では2003年のISN/RPS (International Society of Nephrology/Renal Pathology Society) ループス腎炎組織分類 (表2) を用い分類する。この分類によりⅢ型 (巣状)、Ⅳ型 (びまん性)、Ⅴ型 (膜性) と診断された場合には大量のステロイドと免疫抑制剤の併用が基本となる⁴⁾。元来、免疫抑制剤としてはシクロフォスファミド大量静注療法 (IVCY) が標準治療法として施行されてきたが、悪性腫瘍、卵巣機能不全、重症感染症等の重篤な副作用が問題となる。最近ではミコフェノール酸モフェチル (MMF) とタクロリムスの併用療法が有効性や安全性においてIVCY療法に優れるとの報告もされている⁵⁾。本邦ではMMFが保険適応となっていないため、MMFの代わりにプリン代謝拮抗剤であるミゾリピンをタクロリムスと併用した多剤併用療法の試みも行われ、当科でも良好な治療成績を収めつつある。この様にループス腎炎の治療は日々進歩を認めているが、治療抵抗性で再燃を繰り返しながら腎不全へ進行していく症例も少なからず存在する。日本透析医学会の報告によると2011年末現在のSLEが原疾患の透析人口は2383人 (新規導入283人) で透析人口全体の0.8%であった。この数は経年的にはあまり変化しておらず、またこれはSLE患者の約4.0%に該当する。

表1 アメリカリウマチ学会による SLE の分類基準 (文献2より改編)

1.	顔面(頬部)紅斑
2.	円盤状皮疹
3.	光線過敏症
4.	口腔内潰瘍(無痛性で口腔あるいは鼻咽腔に出現)
5.	関節炎(2関節以上で非破壊性)
6.	漿膜炎 a. 胸膜炎または b. 心膜炎
7.	腎障害 a. 1日0.5g以上の持続性蛋白尿または b. 細胞性円柱
8.	神経障害 a. 痙攣または b. 精神障害
9.	血液異常 a. 溶血性貧血または b. 白血球減少(<4000/μL)または c. リンパ球減少(<1500/μL)または d. 血小板減少(<100000/μL)
10.	免疫異常 a. 抗DNA抗体陽性または b. 抗Sm抗体陽性または c. 抗リン脂質抗体陽性
11.	抗核抗体陽性

上記11項目中4項目以上を満たす場合に SLE と診断する

表2 ループス腎炎の ISN/RPS 分類 (文献3より改編)

I型	微小メサングイウムループス腎炎
II型	メサングイウム増殖性ループス腎炎
III型 (A, A/C, C)	巣状ループス腎炎
IV型	びまん性ループス腎炎
IV-S (A, A/C, C)	びまん性分節性増殖性ループス腎炎
IV-G (A, A/C, C)	びまん性全節性増殖性ループス腎炎
V型	膜性ループス腎炎
VI型	進行した硬化性ループス腎炎

A: 活動性、C: 慢性、S: 分節性、G: 全節性

血管炎症候群

血管炎は血管を炎症の主座とする疾患群である。病理組織学的には血管壁の炎症、細胞浸潤、壊死がみられ、炎症による全身症状とともに、血管の狭窄や破綻により多臓器の虚血や出血による症状をきたす。血管炎をきたす疾患は多岐にわたり、多彩な臨床症状を示すことから血管炎症候群と総称される。血管炎は1994年

に Chapel Hill Conference で提唱された、障害される血管の大きさにより分類される⁶⁾(表3)。大型血管炎、中型血管炎では腎実質の血管炎はきたさないため、腎病変としては狭窄や閉塞による虚血性病変や血管の破綻による出血性病変となる。小型血管炎に分類される Wegener 肉芽腫症 (Wegener's granulomatosis: WG)、Churg-Strauss 症候群 (Churg-Strauss syndrome: CSS)、顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangitis:

MPA) の3疾患は血清中に高率に抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) を認め、これが病態と強く関連していることが推定されることから、ANCA 関連血管炎と呼ばれる。WG は proteinase 3 (PR3) に対する PR3-ANCA, MPA と CSS では myeloperoxidase (MPO) に対する MPO-ANCA の関連が強い。我が国での患者数は特定疾患医療受給者証交付件数からは平成 23 年度で結節性動脈周囲炎 (periarteritis nodosa: PN) として 8928 人、WG は 1834 人となっている。MPA は結節性多発動脈炎 (polyarteritis nodosa: PAN) とともに PN として一括して特定疾患に登録されてきたため両疾患の各々の厳密な患者数は不明であるが、MPA は PAN に比して圧倒的に多いことが判明しており、PN として登録されている患者の大半が MPA 患者であると推定される。欧米では WG が ANCA 関連血管炎の中心であることに比べ、本邦ではこの様に MPA が多いことが特徴となっている。ANCA 関連血管炎の

腎障害は臨床的には急速進行性糸球体腎炎 (rapidly progressive glomerulonephritis: RPGN) を呈し、短期間で腎不全に移行することが多いため、早期診断が重要となる。本邦で頻度の高い MPA は好発年齢 55~74 歳と高齢者に多く、男女比はほぼ 1:1 である。50 歳以上で急激な腎機能低下、尿異常、炎症反応上昇等を認めた場合は鑑別が重要となる。腎以外に肺 (間質性肺炎、肺出血)、末梢神経 (多発単神経炎)、皮膚 (紫斑) 等の障害をきたす事が多い。腎組織では免疫グロブリンや補体の沈着をほとんど認めない pauci-immune 型の半月体形成性腎炎を呈する。診断基準を (表 4) に示す。治療⁷⁾ は全身血管型、肺腎型、RPGN 型を呈する重症例ではパルスを含む大量の副腎皮質ステロイド剤とシクロフォスファミドの経口または IVCY の併用療法が基本となるが、患者年齢や透析治療の有無等を加味し治療強度を設定することが必要である。またびまん性肺出血型や腸管穿孔型、膀胱炎型、重症型の治療抵抗例等の最重症例には

表3 血管炎の分類 (Chapel Hill 分類) 文献⁶⁾ より改編

大型血管炎	巨細胞動脈炎 (側頭動脈炎)	大動脈とその主要分枝の肉芽腫性血管炎、頸動脈の頭蓋外分枝を主に侵し、しばしば側頭動脈に病変を認める。通常 50 歳以上に発症し、しばしばリウマチ性多発筋痛症に関連する
	高安動脈炎	大動脈とその主要分枝の肉芽腫性炎症、通常 50 歳以下に発症
中型血管炎	結節性多発動脈炎	中型~小型動脈の壊死性炎症、糸球体腎炎や毛細血管、細静脈、細動脈の炎症は認めない
	川崎病	大~中~小動脈の血管炎、粘膜皮膚リンパ節症候群を伴う。冠動脈がしばしば侵される。大動脈や静脈も侵されることがある。通常小児
小型血管炎	Wegener 肉芽腫	気道の肉芽腫性炎症と小・中血管 (毛細血管、細静脈、細動脈、小動脈) の壊死性血管炎。壊死性糸球体腎炎を伴う。
	Churg-Strauss 症候群	好酸球に富んだ気道の肉芽腫性血管炎と小・中血管の壊死性血管炎、気管支喘息や好酸球増多症を伴う
	顕微鏡的多発血管炎	小血管 (毛細血管、細静脈、細動脈) の壊死性血管炎で免疫複合体沈着をほとんど認めない。小・中動脈の動脈炎を伴うこともある。壊死性糸球体腎炎の頻度が高い。肺毛細血管炎がしばしば起こる
	Henoch-Schonlein 紫斑病	IgA 主体の免疫複合体沈着を伴う、小血管 (毛細血管、細静脈、細動脈) の血管炎。典型例では皮膚、消化管、糸球体が侵され、関節痛や関節炎を伴う
	本態性クリオグロブリン血症	クリオグロブリン沈着を伴う、小血管 (毛細血管、細静脈、細動脈) の血管炎。血清中にクリオグロブリンを認める。皮膚と糸球体がしばしば侵される

表4 顕微鏡的多発血管炎の診断基準

<p>【主要項目】</p> <p>(1) 主要症候</p> <p>① 急速進行性糸球体腎炎</p> <p>② 肺出血, もしくは間質性肺炎</p> <p>③ 腎・肺以外の臓器症状: 紫斑, 皮下出血, 消化管出血, 多発性単神経炎など</p> <p>(2) 主要組織所見</p> <p>細動脈・毛細血管・後毛細血管細静脈の壊死, 血管周囲の炎症性細胞浸潤</p> <p>(3) 主要検査所見</p> <p>① MPO-ANCA 陽性</p> <p>② CRP 陽性</p> <p>③ 蛋白尿・血尿, BUN, 血清クレアチニン値の上昇</p> <p>④ 胸部X線所見: 浸潤陰影(肺胞出血), 間質性肺炎</p> <p>(4) 判定</p> <p>① 確実(definite)</p> <p>(a) 主要症候の2項目以上を満たし, 組織所見が陽性の例</p> <p>(b) 主要症候の①及び②を含め2項目以上を満たし, MPO-ANCAが陽性の例</p> <p>② 疑い(probable)</p> <p>(a) 主要症候の3項目を満たす例</p> <p>(b) 主要症候の1項目とMPO-ANCA陽性の例</p> <p>(5) 鑑別診断</p> <p>① 結節性多発動脈炎</p> <p>② ウェゲナー肉芽腫症</p> <p>③ アレルギー性肉芽腫性血管炎(チャーグ・ストラウス症候群)</p> <p>④ 川崎病血管炎</p> <p>⑤ 膠原病(SLE, RA など)</p> <p>⑥ 紫斑病血管炎</p>
<p>【参考事項】</p> <p>(1) 主要症候の出現する1~2週間前に先行感染(多くは上気道感染)を認める例が多い</p> <p>(2) 主要症候①, ②は約半数例で同時に, その他の例ではいずれか一方が先行する。</p> <p>(3) 多くの例でMPO-ANCAの力価は疾患活動性と平行して変動する。</p> <p>(4) 治療を早期に中止すると, 再発する例がある。</p> <p>(5) 除外項目の諸疾患は壊死性血管炎を呈するが, 特徴的な症候と検査所見から鑑別できる。</p>

血漿交換を併用する。

強皮症

強皮症は皮膚硬化を主症状とする原因不明の全身性の結合組織病である。病変が皮膚だけでなく全身臓器に及ぶことから全身性強皮症(Systemic sclerosis: SSc)とも呼ばれる。本邦での患者数は2万人以上と確認されており, 男女比1:12であり, 30~50歳代の女性に好発する。皮膚の硬化範囲により大きく2つに分類され, 皮膚硬化が四肢末梢から体幹に及び内臓障害も強い「びまん皮膚硬化型(diffuse cutaneous type: dcSSc)」と皮膚硬化が肘関節より末梢及び顔面に限局し比較的進行が緩徐な「限局皮膚硬化型(limited cutaneous type: lcSSc)」に分けられる。臨床症状としてはレイノー症状はほとん

どの症例で認め, 間質性肺炎・肺線維症などによる労作時の息切れや乾性咳嗽, 消化管運動低下による逆流性食道炎や腹部膨満感などの消化器症状を認める。肺高血圧症は予後を決定する重要な合併症である。腎病変では腎クリーゼが重要である。強皮症腎クリーゼは強皮症患者の約4~6%にみられ⁸⁾, 急激な血圧の上昇と腎機能低下を生ずる病態である。病理組織学的には, 血管内皮細胞, 血管平滑筋細胞の増殖を伴う内膜の粘液様肥厚により血管狭窄をきたし⁸⁾, 腎虚血による高レニン性の高血圧と急性腎不全を呈する。発症の危険因子はびまん性強皮症(発症頻度はdcSScで12%, lcSScで1%), 発症4年以内, 皮膚症状の進行が早く高用量のステロイド投与(プレドニゾロン換算で15mg/日以上)等が指摘されている⁹⁾。治療はアンギオテン

シン変換酵素 (angiotensin converting enzyme: ACE) 阻害薬が第一選択である。血圧コントロールが奏功しない場合、持続透析や死亡に至るため、速やかな降圧を図る。ACE 阻害薬による治療は著明な予後改善効果が報告 (1 年生存率は ACE 阻害薬なしで 15%, 治療群で 76%) されているが⁹⁾, アンギオテンシン受容体拮抗薬の有効性は確立していない¹⁰⁾。また ACE 阻害剤による発症予防効果については現在のところはっきりしていない¹⁰⁾。

関節リウマチ

関節リウマチ (RA) は関節滑膜の炎症を主体とする慢性炎症性疾患である。その臨床像は多発性関節炎を特徴とし、関節炎は多発性、対称性に出現するのが特徴で手に好発し特に手関節、近位指節間 (PIP) 関節、中手指節間 (MCP) 関節が侵されやすい。臨床症状は関節の腫脹、疼痛、朝のこわばり等が特徴となるが、炎症が長期に持続すると関節可動域の低下、拘縮が起こり、その後関節破壊や腱断裂などにより特徴的な関節変形を来す。RA の有病率はおよそ 0.5~1% と言われ男女比は 1 対 4 で女性に多く、厚生省のリウマチ調査研究班の報告では本邦での患者数は約 70 万人程度とされている。RA における腎障害としては疾患特有の関節外症状としての IgM や IgA の沈着を呈するメサンギウム増殖性腎炎の報告もあるが¹¹⁾、臨床的に問題になるのは、二次性のアミロイドーシスと RA 治療薬による薬剤性の腎障害である。二次性アミロイドーシスは慢性炎症が持続することで血清アミロイド A 蛋白 (SAA) が肝臓等で産生され、消化管や腎臓に沈着することで臓器障害をきたす。10 年以上の長期罹患例で発症が多いとされ、炎症のコントロールが不十分であることが要因となる。近年、RA 治療薬の進歩がみられ、

治療目標が寛解導入へと移行してきたことで、今後のアミロイドーシス合併率の低下が期待される場所である。薬剤性腎障害の原因となるのは非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) と抗リウマチ薬 (disease modifying anti-rheumatic drugs: DMARDs) が挙げられる。NSAIDs はプロスタグランジン産生を抑制することで腎血管収縮による腎血流低下により腎機能を低下させる。特に高齢者では注意が必要で、漫然と長期使用することを避け、半減期の短い NSAIDs を用量を減らして使用するなど工夫が必要である。DMARDs による腎障害で代表的なものはブシラミンによる腎症である。使用開始 1 年以内に蛋白尿の出現を認め、膜性腎症を発症し、ネフローゼ症候群を来すことも少なくない。多くの場合、早期発見し薬剤を中止することで改善するが、場合によってはステロイド投与が必要となることもある。近年使用されるようになったタクロリムスはカルシニューリン阻害剤であり、輸入細動脈の収縮により腎血流の低下を引き起こす。早期に対応することで腎機能は可逆的に改善するので、血清クレアチニン値の上昇等に注意を払い、薬剤減量や中止を行う必要がある。

おわりに

ステロイド剤、免疫抑制剤、生物学的製剤等の進歩により膠原病・リウマチ性疾患における腎障害に対する治療成績は向上しているが、難治性・治療抵抗例も少なくない。早期診断・早期治療により腎障害の進展を防ぐこととともに、新たな治療方法の確立、さらなる発展が望まれる。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

文 献

- 1) リウマチ病学テキスト。一般社団法人日本リウマチ学会生涯教育委員会・財団法人日本リウマチ財団教育研修委員会編。東京：診断と治療社，2010。
- 2) Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology Revised Criteria for the Classification of Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheum

- 1997; 40: 1725.
- 3) Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M; International Society of Nephrology Working Group on the Classification of Lupus Nephritis; Renal Pathology Society Working Group on the Classification of Lupus Nephritis. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65: 521-530.
 - 4) Bertias G, Boumpas DT. Update on the management of lupus nephritis: let the treatment fit the patient. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4: 464-72.
 - 5) Bao H, Liu ZH, Xie HL, Hu WX, Zhang HT, Li LS. Successful Treatment of Class V+IV Lupus Nephritis with Multitarget Therapy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2001-2010.
 - 6) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, Bacon PA, Churg J, Gross WL, Hagen EC, Hoffman GS, Hunder GG, Kallenberg CG, McCluskey RT, Sinco RA, Rees AJ, van ES L, Waldherr R, MiikAet. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 187-92.
 - 7) ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン. 尾崎承一, 横野博史, 松尾清一編集. 東京: 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 2011.
 - 8) Mouthon L, Bérezné A, Bussone G, Noël LH, Villiger PM, Guillemin L. Scleroderma Renal Crisis: A Rare but Severe Complication of Systemic Sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011; 40: 84-91
 - 9) Penn H, Denton CP. Diagnosis, management and prevention of scleroderma renal disease. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 692-6.
 - 10) 全身性強皮症診療ガイドライン. 全身性強皮症診療ガイドライン作成委員会. 強皮症調査研究事務局. 東京 2011
 - 11) Korpela M, Mustonen J, Teppo AM, Helin H, Pasternack A. Mesangial glomerulonephritis as an extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1189-95.

著者プロフィール



河野 正孝 Masataka Kohno

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学・学内講師

略 歴：1993年3月 京都府立医科大学医学部卒業

1993年4月 京都府立医科大学第一内科研修医

1995年4月 公立山城病院内科医員

1997年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科入学

2001年3月 同 単位修得退学

2001年4月 公立山城病院内科医員

2003年4月 University of Connecticut Health Center 研究員

2005年6月 京都府立医科大学大学院医学研究科生体機能制御学助手

2007年4月 京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学助教

2009年4月～現職

専門分野：膠原病・リウマチ

- 主な業績：1. Kohno M, Momoi M, Oo ML, et al. Intracellular role for sphingosine kinase 1 in intestinal adenoma cell proliferation. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 7211-23.
2. Michaud J, Kohno M, Proia RL, Hla T. Normal acute and chronic inflammatory responses in sphingosine kinase 1 knockout mice. *FEBS Lett* 2006; 580: 4607-12.
3. Kohno M, Kawahito Y, Tsubouchi Y, et al. Urocortin expression in synovium of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis: relation to inflammatory activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4344-4352.
4. Kohno M, Aikawa Y, Tsubouchi Y, et al. Inhibitory effect of T-614, n-(3-formylamino-4-oxo-6-phenoxy-4H-chromen-7-yl)methanesulfonamide, on tumor necrosis factor α -induced cytokine production and NF- κ B activation in cultured human synovial cells. *J Rheumatol* 2001; 28: 2591-2596.