

PGE 受容体/cAMP シグナル伝達系を利用した RA の新しい治療戦略に関する研究

分担研究者 山田秀裕 聖マリアンナ医科大学内科学（リウマチ・膠原病・アレルギー内科）助教授

要旨

仮説：RA の滑膜組織に発現する COX-2/PGE2 は、生体防御因子として滑膜炎を制御しており、PGE2 の生体防御作用を増幅することが RA の新しい治療戦略となる。

研究成績：in vitro ヒト滑膜炎モデルにおいて、パンヌス形成と TNF- α 産生は COX 阻害薬により増強され、PGE2/E1 により抑制された。II 型コラーゲン関節炎モデルにおいて、Lipo-PGE1 は関節炎局所に集積し、臨床所見と病理所見（パンヌス形成・関節破壊）とを抑制した。PGE の滑膜炎抑制作用は、細胞内 cAMP シグナル伝達系を介し、PDE 阻害薬により増強された。前向き臨床試験において Lipo-PGE1 と PDE 阻害薬の併用療法は4週間で活動性 RA 患者の60%に対して ACR20%改善基準を満たす効果を示した。RA 滑膜細胞は、PGE 受容体 EP2 および EP4 を発現しているが、PGE は EP4 受容体を介して滑膜細胞による TNF- α 産生やパンヌス形成を抑制した。この作用は EP4 アゴニストと PDE 阻害薬との併用により増強された。

結論：RA 滑膜組織に発現する COX-2/PGE は、EP4 受容体/cAMP シグナル伝達系を介して TNF- α 産生やパンヌス形成を制御する生体防御因子であり、この作用は PDE 阻害薬との併用で増強される。EP4-agonist と PDE 阻害薬との併用は RA の新しい治療法となる。生体防御因子の発現を阻害する COX-2 阻害薬(NSAID)の長期投与は、RA の関節破壊を増強する可能性がある。関節破壊を未然に防ぐことが重要な RA の早期治療においては、抗リウマチ薬やステロイドでコントロール出来ない関節痛に対してのみ NSAID の投与を考慮すべきである。

A. 研究目的

昨年までの研究により、RA の関節炎局所で産生される PGE が、パンヌス形成と関節破壊を制御する生体防御因子であるという仮説を立証してきた。すなわち、in vitro ヒト滑膜炎モデルにおいて PGE1 と PGE2 はパンヌス様組織形成と TNF- α 産生を抑制し、PGE 合成阻害薬（インドメタシン、NS-398）は逆に増強した。PGE の抑制作用は、細胞内 cAMP 上昇反応を介したものであり、ペントキシフィリンなどのホスホジエステラーゼ（PDE）阻害薬により相乗的に増強された。また、lipo-PGE1（アルプロスタジル）は II 型コラーゲン関節炎の進展と関節破壊を抑制した。これらの成績をもとに、昨年度は RA に対するアルプロスタジルとペントキシフィリン併用療法の有用性を検討するための前向き臨床試験を行った結果、10例中6例が4週間後に ACR20%改善基準を満たした。以上の成績は、関節炎局所で産生される PGE がパンヌス形成と関節破壊を制御する生体防御因子であり、滑膜炎組織における PGE 受容体を介する細胞内 cAMP

シグナル伝達の増幅を図ることは、RA の新しい治療戦略になると考えられた。一方、PGE 受容体およびホスホジエステラーゼ（PDE）は多種細胞に発現されて多様な生物活性をもつ。その多様性は4種の PGE 受容体(EP)サブタイプや各種 PDE アイソタイプの同定により明らかにされつつある。そこで本年度は、RA 患者滑膜細胞に発現する PGE 受容体サブタイプと PDE アイソタイプを同定して、PGE や PDE 阻害薬の抗炎症・抗リウマチ作用に関する特異性を高めることにより、臨床応用可能な治療戦略を確立することを目指した。

B. 研究方法

滑膜組織は、本学倫理委員会の承認のもと、人工関節置換術を施行する RA 患者からあらかじめ文書による同意を取得した上で採集し、実験に用いた。RA 患者滑膜組織由来の滑膜細胞から mRNA を抽出し、PGE 受容体サブタイプである EP1~EP4 の cDNA プローブを用いて RT-PCR

を行い、PGE 受容体サブタイプの発現の有無を調べた。PGE 受容体サブタイプに対するそれぞれのアゴニストを用いて、in vitro ヒト滑膜炎モデルに対する抑制作用の有無を検討した。RA 滑膜組織中の CAMP-PDE 活性を測定し、アイソタイプ特異的阻害薬を用いて、総 CAMP-PDE 活性中の各アイソタイプの活性割合を求めた。以上で確認された EP アゴニストと PDE アイソタイプ特異的阻害薬とが相乗的に抗リウマチ作用を発揮するか否かを検討した。

C. 研究結果

7 例の RA 患者滑膜組織由来滑膜細胞から mRNA を抽出し、RT-PCR により 4 種類の EP サブタイプの発現の有無を検討した結果、いずれの滑膜細胞も EP2 および EP4 の発現が RT 依存性にとめられた。EP1 および EP3 の発現は検出されなかった。In vitro ヒト滑膜炎モデルによるパンヌス形成と TNF- α 産生は、PGE2 受容体 EP4 アゴニストにより用量依存的(1~30nM)に抑制された。EP2 アゴニストは 100nM~10 μ M の高濃度で抑制傾向を示したが、EP1, EP3 アゴニストはまったく効果を示さなかった。RA 滑膜組織中の PDE 活性の中で PDE 活性の割合が 32~50%と最も高いことが明かとなった。PDE4 特異的阻害薬と EP4 アゴニストは、in vitro ヒト滑膜炎モデルによるパンヌス形成と TNF- α 産生を相乗的に抑制した。

D. 考察

3 年間にわたる本研究は、RA の関節炎局所で産生される PGE が、パンヌス形成と関節破壊を制御する生体防御因子であり、その作用を増幅することが RA の新しい治療戦略になるという仮説を立証してきた。

昨年までの研究で、滑膜細胞による TNF- α 産生やパンヌス様組織形成が、COX 阻害薬で増強され、PGE 添加により用量依存的に抑制されること、さらに、PGE1 の抑制作用が細胞内 cAMP を介することを明らかにした。また、アルプロス

タジル(lipo-PGE1) 25 μ g/kg の投与がマウス II 型コラーゲン関節炎におけるパンヌス形成や関節破壊を抑制することを証明した。このことは PGE が RA 滑膜炎の制御因子であることを示す成績であるが、臨床で用いられる量の約 50 倍を必要とし、単独では治療薬への応用は困難と考えられた。そこで、PGE の作用を増強する手段として PDE 阻害薬との併用療法を考案した。ペントキシフィリンは、ホスフォジエステラーゼ(PDE)阻害作用により細胞内 cAMP の半減期を延長する作用があり、単独でも PGE と同様の抗炎症、抗免疫作用を発揮することが知られている。欧州では、ペントキシフィリン 1200-1600mg の経口投与により難治性 RA の 50%が改善した。しかし、かかる投与量では消化器症状などの副作用のため臨床応用には至らなかった。In vitro 滑膜炎モデルを用いた実験で、PGE1 とペントキシフィリンは相乗的にパンヌス形成と TNF- α 産生を抑制することが確かめられた。そこで昨年度は、臨床的に安全性が確立されている少量のアルプロスタジル(lipo-PGE1) 10 μ g/日とペントキシフィリン 300mg/日との併用療法の RA に対する有効性を検討する臨床試験を行った。その結果、両者の併用投与 4 週間で活動性 RA 患者の 60%が ACR20%改善を示した。この成績は、PGE/cAMP シグナル伝達系を増幅する戦略が RA 関節炎を抑制しうることを明らかにした。しかし、lipo-PGE1 は連日静脈注射を必要とするため、慢性疾患の RA に対する治療薬としては臨床応用が困難であった。

そこで本年度は、PGE のもつ抗炎症・抗リウマチ作用をより選択的に発揮させる手段を確立することを目的とした。その結果、RA 滑膜組織に発現する PGE 受容体サブタイプは、EP2 および EP4 であり、PGE の抗リウマチ作用が EP4 受容体/cAMPシグナル伝達系を介して発現すること、更に、この cAMP シグナル伝達系が主に PDE4 活性により阻害されることを明らかにした。したがって、EP4 アゴニストと PDE4 特異的阻害薬を併用することが、全身作用を回避した選択性の

高い治療に結びつく可能性が示された。

一方、関節炎局所で産生される PGE が、滑膜炎を制御する生体防御因子の一つであることから、RA 患者に COX 阻害薬である非ステロイド抗炎症薬を連用することは滑膜炎を遷延化して関節破壊を助長する危険性が考えられた。PGE は、ブラジキニンの疼痛閾値を下げて関節痛を増強し、血流量の増加や血管透過性の亢進による関節周囲の浮腫（朝のこわばり）を増強することから、炎症メディエーターと考えられてきた。確かに、NSAID は、痛みや朝のこわばりを改善することが多くの臨床試験により証明されている。しかし、RA 患者の滑膜増殖や関節破壊に対しては効果がなく、赤沈や CRP の低下作用も全くない。むしろ、プラセボ比較対照試験の成績では、NSAID は赤沈値を上昇させるという報告もみられる。PGE には種々の抗炎症、抗免疫作用が知られている。マクロファージからの TNF- α 等の炎症性サイトカイン産生抑制、T細胞の Th-1 反応抑制、線維芽細胞からの MMP 産生抑制、好中球からの活性酸素産生抑制などが報告されている。in vivo においてもアジュバント関節炎の抑制効果が報告されている。さらに本研究により、PGE がパンプス形成と関節破壊を制御する生体防御因子であることが示された。この相反する事実は、最近のプロスタノイド受容体ノックアウトマウスを用いた研究により解明されつつある。すなわち、関節痛などの痛みや炎症部位の浮腫は PGI₂ 受容体 IP を介して発現し、発熱や血管新生は PGE/EP3 を介してすることが判明した。一方、マクロファージなどの炎症細胞の活性化抑制作用は、PGE/EP4 を介することが明らかにされ、さらに、PGA₂ や 15d-PGJ₂ などは転写因子 NF κ B を抑制することにより抗炎症作用を発揮する生体防御因子であることが明らかにされた。COX-2 阻害薬は、これらすべてのプロスタノイドの発現を抑制することから、臨床的に認められる COX 阻害薬（NSAID）の鎮痛解熱作用は、PGE/EP4 や 15d-PGJ₂ などの生体防御因子による抗炎症・抗リウマチ反応をも抑制するという犠牲を伴って

ることが示唆される。

したがって、NSAID の連用は、炎症の症状（関節痛・朝のこわばり・発熱など）を緩和すると同時に、パンプス形成や関節破壊を増幅させる可能性が考えられる。RA の早期治療とは、単なる症状の緩和ではなく、関節炎による関節破壊をできるだけ早期に抑制することである。したがって、RA の早期治療においては、NSAID の使用は可能な限り避けるべきであり、従来の RA 治療体系における NSAID の役割は抜本的な見直しが必要と考えられる。

E. 結論

EP4 アゴニストと PDE4 特異的阻害薬の併用療法のように、滑膜炎組織における EP4/cAMP シグナル伝達経路の増幅を図ることは、新しい RA の治療戦略として期待される。さらに、RA 早期治療の上で、関節炎制御因子である PGE の合成阻害薬（NSAID）の投与は、抗リウマチ薬やステロイドでコントロール出来ない関節痛に対してのみ考慮すべきである。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

E Moriuchi, H Yamada, O Ishii, T Kikukawa, R Igarashi. Treatment of established collagen induced arthritis with PGE1 incorporated in lipid microspheres. *J Rheumatol* 2000;27:2389-96.

2. 学会発表

M Yamasaki, J Akaogi, H Yamada, N Hama, N Uchiyama, S Kawai, T Kikukawa, Y Ichikawa. Identification of specific receptor subtype responsible for the anti-inflammatory effect of prostaglandin E. *Arthritis Rheum* 43:S90, 2000

F. 知的所有権の取得： なし

平成12年度分担研究報告書

研究課題：RA 滑膜の血管新生とその制御の試み

分担研究者：山中 寿

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター・助教授

【研究要旨】慢性関節リウマチ (RA) の滑膜増殖に重要な役割を演じている血管新生の抑制による関節炎治療の可能性を検討した。ヒト末梢血単球からヒト TSP-1cDNA をクローニングし、CMV プロモーターを有する発現プラスミドに入れた TSP-1 プラスミドを作成し、II 型コラーゲン関節炎マウスにおける作用を検討した。その結果、TSP-1 プラスミドの予防的投与により関節炎の発症を有意に遅延させ、治療的投与でも関節炎の改善傾向が認められた。血管新生抑制は RA の中心的治療にはならないと思われるが、他の治療法との組み合わせにより治療効率を高めうる有用な手段である可能性が示された。

A. 研究目的

慢性関節リウマチ (RA) の滑膜組織においては早期から血管新生が認められ、滑膜増殖に重要な役割を演じていると考えられている。一般に、血管新生は vascular endothelial growth factor (VEGF) をはじめとする血管新生促進因子と thrombospondin-1 (TSP-1) などの抑制的因子のバランスの上で促進、抑制されると考えられているが、我々はこの両因子のバランスの破綻が RA 滑膜においても認められることを報告してきた。このことは、血管新生に関与する分子の制御により血管新生を抑制し、滑膜増殖を抑制することが、特に早期の RA における新たな治療戦略となる可能性を示している。今年度、我々は主要な血管新生抑制因子である TSP-1 を過剰発現させることにより実験的関節炎が抑制しうるかどうかを検討することを企画した。

B. 研究方法

1. ヒト TSP-1 遺伝子導入 plasmid および control plasmid

ヒト TSP-1 遺伝子導入 plasmid および control plasmid (約 1 mg/mL) は、株式会社宝酒造において作製されたものを試験に使用した。なお、これらの plasmid は、マウス 1 匹あたり 500 mg を、4 分割し、四肢の筋肉内に投与した。

2. 使用動物および飼育条件

近交系の雄性 DBA/1JNCrj マウスを、5 週齢で日本チャールズリバー株式会社より購入して、6 週齢で初回免疫に使用した。動物は、温度 $24 \pm 1^\circ\text{C}$ 、相対湿度 $50 \pm 10\%$ 、換気回数 12 回/時間、照明時間 12 時間 (午前 6 時～午後 6 時) に設定されたバリアシステム内の飼育室で飼育した。なお、1 群の動物数を 5 匹として、プラスチックケ-

ジ (CL-0104-2, 日本クレア株式会社) で飼育した。

3. コラーゲン誘発関節炎の惹起および評価

ウシ II 型コラーゲン (3 mg/mL, コラーゲン技術研究会) と結核死菌 H 37Ra を含むフロイント完全アジュバント (Sigma Chemicals Co.) とを等比で混合し, エマルジョンを作製したのち, DBA/1JNCrj マウスの尾根部皮下に, ウシ II 型コラーゲンとして 200 mg/mouse を免疫した。予防実験に際しては, 初回免疫の 21 日後に再度追加免疫することによって関節炎を発症させた。また, 治療実験においては, ウシ II 型コラーゲン とアジュバントで免疫した 8 週間後に, 関節炎を発症したマウスをプールし, 関節炎のスコアが均一になるように群分けした後に試験を開始した。四肢の関節炎の症状については, 報告済みの判定基準に基づいて 0 から 4 のスコアで評価した (2-4)。なお, それぞれのマウスの関節炎のスコアは, 四肢のスコアの合計で表し (最大: 16 点), 総合スコアが 1 点以上の場合に, 関節炎を発症したと判定した。また, マウスの四肢の厚さを, ノギスを使用して測定し, 四肢の厚さの合計を求めて, 関節炎の指標とした。

4. 統計学的処理方法

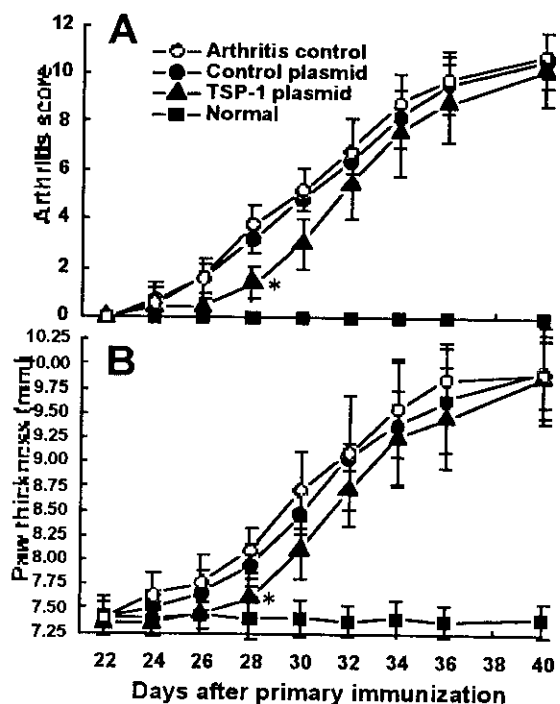
関節炎のスコアは, 四肢のスコアの合計について各群ごとに平均値および標準誤差で表し, control plasmid 投与群を対照として, Mann Whitney U-test で統計解析した。四肢の厚さの合計については, 各群ごとに平均値および標準誤差で表し, control plasmid 投与群を対照として, Student's t-test で統計解析した。なお, 有意水準は両側 5% とした。

C. 結果

1. 関節炎発症の予防効果

TSP-1 導入 plasmid の予防効果の評価に際しては, ウシ II 型コラーゲンとフロイントの完全アジュバントとのエマルジョンを, DBA/1J マウスの尾根部皮下に免疫した 18 日後に plasmid を 500 mg/mouse で投与し, その 3 日後に追加免疫することによって関節を発症させた。関節炎スコアおよび四肢の厚さの経時変化を Fig. 1 に示す。追加免疫のみを実施した群では, 関節炎スコアおよび四肢の厚さが追加免疫の 3 日後から経時的に増加し, 36 日後以降は, ほぼプラトーに達した。また, control plasmid を投与した群におけるこれらの値は, 追加免疫した群とほぼ同様の経時変化を示した。これに対して, TSP-1 導入 plasmid を投与した群では, 関節炎の初期に発症が遅延される傾向を示し, 初回免疫の 28 日後には, 関節炎スコアおよび四肢の厚さが control plasmid 投与群に比べて有意に低い値を示した。しかし, 関節炎が進行するにつれて, control plasmid 群との間に明確な差は認められなくなった。

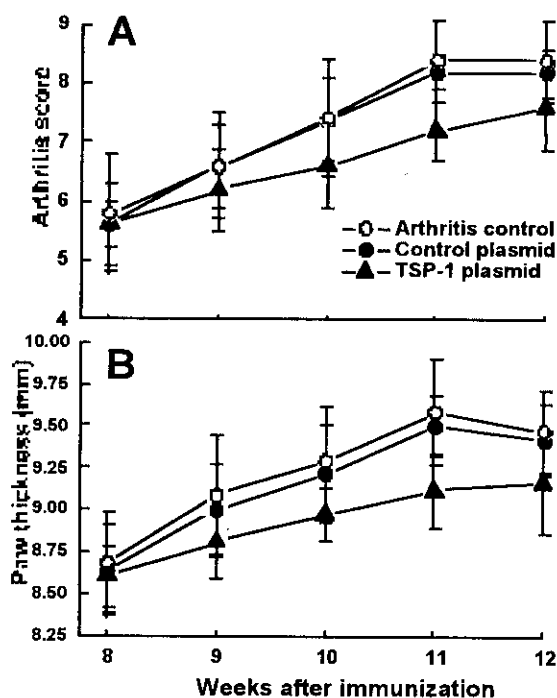
Figure-1



2. 関節炎の治療効果

治療効果の評価に際しては、DBA/1J マウスにウシ II 型コラーゲンとアジュバントを免疫した 8 週間後に、関節炎の発症が確認されたマウスに 500 mg/mouse で plasmid を投与し、その後の関節炎への影響を週 1 回の頻度で 4 週間、経時的に観察した。関節炎スコアおよび四肢の厚さの経時変化を Fig. 2 に示す。TSP-1 導入 plasmid 投与群の関節炎スコアおよび四肢の厚さは、有意差はなかったが、control plasmid 投与群に比べて低い値を推移した。以上の結果は、ヒト TSP-1 遺伝子の導入によって、ヒト TSP-1 がマウスの生体内で過剰に発現し、TSP-1 によって関節部位の血管新生が抑制されたために、コラーゲン誘発関節炎の初期あるいは進行期において発症が抑制された可能性を示唆している。

Figure-2



D. 考察

血管新生抑制作用を有するヒト

thrombospondin-1 (TSP-1) の遺伝子を導入した plasmid を DBA/1J マウスに移入し、II 型コラーゲン誘発関節炎に対する抑制作用を評価した。その結果、関節炎発症を予防することはできなかったが有意な発症の遅延が認められた。また有意ではなかったが、関節炎の治療効果も認められる傾向にあった。以上の結果は、ヒト TSP-1 遺伝子の導入によって、マウスのコラーゲン誘発関節炎が、初期相あるいは進行期において抑制される可能性を示唆している。

RA の病態は複雑であるが、炎症性サイトカインの増加により滑膜組織が増殖し、破骨細胞の活性化から骨破壊が進展する疾患である。TSP-1 遺伝子が発現し、血管新生が抑制されたとしても RA の病態すべてが改善する可能性は少ないと思われる。しかしながら、滑膜が増殖するためには血流とそれを供給する血管が必要であり、血管新生抑制により RA の病態の中心をなす滑膜増殖が制御できれば、他の抗リウマチ療法の効果を相乗作用的に高めることができる可能性が考えられる。この意味では RA における血管新生抑制は、固形腫瘍の治療における血管新生抑制と同様のアプローチであるといえる。

【参考文献】

1. 中島洋、谷口敦夫、山中寿、他：慢性関節リウマチ滑膜における血管新生抑制因子 TSP-1 の発現。リウマチ 39:314, 1999
2. W. Paska, K. J. McDonald, and M. Croft. Studies on type II collagen-induced arthritis in mice. *Agent and Action*, 18, 413-4220, 1986.
3. K. Nemoto, T. Mae, F. Abe, and T. Takeuchi. Successful treatment with a novel immunosuppressive agent, deoxyspergualin, in type II collagen-induced arthritis in mice. *Immunomodulating Drugs Annals of the New*

York Academy of Sciences 685, 148-154,
1993.

4. H. Kamada, and K. Nakagami. Effect of
mizoribine on collagen-induced arthritis in mice.
Jpn. J. Pharmacol., 70, 169-175, 1996.

リウマチの早期治療について（Cochrane Library と Best Evidence の検索から）

分担研究者 吉田 勝美

聖マリアンナ医科大学予防医学教授

研究要旨

慢性関節リウマチでは、関節の炎症に伴う症状（疼痛、腫脹、変形、これらによる可動制限など）が臨床像の中心となり、患者にとっては生命予後よりもむしろ疾病負担による QOL の低下が問題となる。このため、関節破壊の抑制を目的とした早期からの寛解を目指した積極的治療が求められる。そこで近年、E BM（Evidence Based Medicine）という概念が叫ばれている中で、その実践を支援する二次的出版物のうち代表的な 2 つ、The Cochrane Library と ACP Journal Club の CD-ROM を検索のデータベースとして用い、有効な治療法について検討した。これらの中にはステロイド少量投与を有効とするものや、methotrexate などいくつかの抗リウマチ薬の有効性及び毒性についてのメタアナリシスが含まれていた。また早期リウマチ治療に関する 3 件の RCT があり、いずれもステロイドや抗リウマチ薬の早期投与が有効率・寛解率を上昇させるという結果であった。これらからステロイド少量投与の有効性の確認と、より慎重な抗リウマチ薬の選択の必要性が示唆された。また、早期リウマチにおける積極的治療が関節破壊の抑制に有効であるという結論を得た。

研究協力者 川口 浩人（聖マリアンナ医科大学
総合診療内科 大学院生）

検索のデータベースとして用いた。

A. 研究目的

慢性関節リウマチ（Rheumatoid Arthritis, 以下 RA）は、多発性のびらん性関節炎を中心とした、原因不明の全身の炎症性疾患である。膠原病 6 疾患の中では、最も有病率が高く日本における RA 患者は全人口の 0.33% と言われ、男女比約 1:5 で女性に多い*1。また、関節の炎症に伴う症状（疼痛、腫脹、変形、これらによる可動制限など）が臨床像の中心となるため、RA 患者にとっては生命予後よりもむしろ疾病負担による QOL の低下が問題となる。関節破壊を抑制するために、最近の傾向として早期から寛解を目指した積極的な治療が行われるようになった。

そこで「現在どのような治療法が有効とされているのか」、また、「早期の介入により予後の改善が認められるか」について Systematic Review を中心に過去の文献検索を行った。近年、E BM（Evidence Based Medicine）という概念が叫ばれている中で、その実践を支援する二次的出版物のうち代表的な 2 つ、The Cochrane Library と ACP Journal Club の CD-ROM を

B. 方法

The Cochrane Library, 2000 Issue 3 及び Best Evidence3（ACP Journal Club 1991-1998, Evidence-Based Medicine 1995-1998）を用いて、RA の治療に関して、主に Systematic Reviews の検索を行った。

The Cochrane Library では検索式（(RHEUMATOID ARTHRITIS) AND (TREATMENT OR THERAPY)）でキーワード検索を行うと全部で 2224 件の HIT があり、そのうち The Cochrane Database of Systematic Reviews に属するものは 14 件あった。この中の RA 治療に関する meta-analysis 11 件について、Table 1 に示した。Table 1 では、治療法、対照群、研究の種類及び規模、結果、結論を表示した。また、早期リウマチの治療に限定した検索を行ったが The Cochrane Library では、目的に合うものはなかった。

そこで早期 RA 治療に関する根拠となる研究については、Best Evidence3 の検索を行なった。“RHEUMATOID ARTHRITIS” AND TREATMENT 及び “RHEUMATOID ARTHRITIS” AND THERAPY の検索式で

Full-Text Search をしたところ、22 件の論文が HIT した。この中で RA の治療が主体となる meta-analysis は 3 件あった。残りは、ステロイド、抗リウマチ薬などに関する RCT であった。さらにこの中で早期リウマチの治療に関する RCT は、3 件あった。

C. 結果

・The Cochrane Library

ここでは、少量ステロイド治療 (corticosteroids $\leq 15\text{mg/day}$) に関する 2 つの meta-analysis があり (Table 1. No. 1, 2)、1 ヶ月以内の短期使用では、プラセボ群よりも明らかに有効であり、NSAIDs (Aspirin) と同等の有効性を示した。また、3 ヶ月～6 ヶ月の中期の使用でもその有効性が確認されている。ただし、より長期の使用による副作用については検討が必要と注意を促している。

抗リウマチ薬による治療の meta-analysis は 9 件であった (Table 1. No3-11)。これらの効果判定指標には ACR (アメリカリウマチ学会) のコアセットが用いられている。それぞれのスコアについての標準化された平均値の差を Table 1 の Main Result に示した。methotrexate (MTX) についての 2 件は、安全性は確立されていないものの確実な効果はあるという文献と、さらに葉酸の併用により MTX の消化器系の副作用を有意に減少させるという文献があった。他に cyclosporine、cyclophosphamide、azathioprine、sulfasalazine、injectable gold、chloroquine、penicillamine に関した meta-analysis が行われ、cyclosporine 及び cyclophosphamide については、有効ではあるが深刻な副作用も同時に認め、使用は限られると結論付けている。sulfasalazine については、他の DMARDs よりも効果が期待できない上に副作用も深刻としている。injectable gold では効果は期待できるがこれも副作用のために使用が限られるとされている。chloroquine は毒性も低いが強効効果も期待できないとしている。また、penicillamine は疾患の活動性には有効だが、長期投与における機能障害のレントゲン上の変化での有効性ははっきりせず、副作用も他の抗リウマチ薬よりも多いとされている。

The Cochrane Database of Systematic Reviews において、運動療法についても Systematic Review がなされているが、筋力増強や最大酸素消費量の増加は認めるが、疾患活動性や症状に対しては明確な効果は認められていない。また、温泉療法も有益

な傾向を示すが、デザインや解析の信憑性が低い文献が多く、現時点での評価は困難と結論付けている。

また、Cochrane Library の中には、過去の Review 文献を評価した、Abstracts of quality assessed Systematic Reviews という項目があり、ここでは多剤併用療法の有効性や、患者教育の有効性、fish oil の有効性についての文献が紹介されているが、いずれもデザインや解析が妥当なものとは言えず、現時点では評価できないとされている。他に今後の Systematic Review のためのプロトコールがいくつか紹介されており、この中には現在使用されている薬剤のほか、ハーブ療法・魚油 (オメガ 3) 療法など代替医療に関するものや、患者教育に関するものも組み込まれている。

・Best Evidence3

RA 治療に関する 3 件の meta-analysis の 1 つは低用量ステロイドの短期使用の有効性に関するもので、これは、前述のコクランでも Review の対象となっており、結果も同様に NSAIDs 以上と同等かそれ以上の有効性があるとしている。2 つ目は経口金製剤と静注金製剤に関するもので、ここでは金製剤の効果は、他の抗リウマチ薬よりも劣り、静注金製剤は他の抗リウマチ薬と比べ最も毒性が強いという結果となっている。3 つ目は、MTX の長期低用量投与が肝障害の要因となるというものであった。

早期リウマチの治療に関する RCT には以下の 3 つがあった。

- ① Kirwan JR and the Arthritis and Rheumatism Council Low-Dose Glucocorticoid Study Group. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 1995 Jul 20;333:142-6.
- ② The HERA Study Group. A randomized trial of hydroxychloroquine in early rheumatoid arthritis: the HERA study. *Am J Med.* 1995 Feb;98:156-68.
- ③ van der Heide A, Jacobs JW, Bijlsma JW, et al. The effectiveness of early treatment with "second-line" antirheumatic drugs. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996 Apr 15; 124:699-707.

①では早期 RA 患者でプレドニゾン 7.5 mg/day を内服した群が 2 年間の追跡ではプラセボ群に比べ、骨破壊の進行 (Larsen Index) を遅らせるという結果が示されている。(mean difference=-0.28; 95% CI

0.09 to 0.47, $P = 0.004$) ②では、hydroxychloroquine の早期投与の有効性について3年間の追跡を行いプラセボとの有意な差を得ている。(joint index, 0.64 vs. 0.31; $P = 0.004$; pain index, 1.11 vs. 0.56; $P = 0.007$) ③では、早期RA患者に対する抗リウマチ薬 (hydroxychloroquine 400 mg/day or aurothioglucose 50 mg/wk or methotrexate 7.5 to 15 mg/wk) の投与が NSAIDs 投与群に比べ12ヵ月後の病状を改善するという結果となっている。

D. 考察

早期RAにおける従来の治療法では、短期目標としての疼痛除去が中心となってしまう、慢性炎症による非可逆的変化を増大させる結果にもなりかねない*²。長期目標としての関節の破壊、変形を防ぎ患者の長期にわたるQOLの維持(疾病負担の軽減)を重視した治療法が必要と思われる。弱い薬剤から順に使っていく従来のピラミッド療法ではなく、寛解導入を目的とした本格的な抗リウマチ薬による治療を可能な限り早い時期に開始し、効果をみて減量していくstep-down bridge療法が現状では最良の策と考えられる*³。また今回の検索ではそれぞれの薬剤間の明確な比較をしている研究が無く、抗リウマチ薬の選択にあたっての議論は難しい。現状では、個々の病状やリスクファクターに応じて薬剤の選択を使用されている。

しかし、リウマチの早期確定診断は困難なことも多く、さらにステロイドや、抗リウマチ薬は副作用も少なくないため投与開始の判断が難しい場面も多い。今後、新たな抗リウマチ薬の開発、遺伝子治療や抗サイトカイン療法、代替医療も含めた治療法の進歩と同時に、より早期に確実な診断が可能となるような診断技術の進歩が期待される。

E. 結論

本研究では、ステロイドの少量短期投与の有効性と、抗リウマチ薬 (methotrexate、cyclosporine、cyclophosphamide、azathioprine、sulfasalazine、aurothioglucose、injectable gold、chloroquine、penicillamine) について、系統的にReviewされた文献の検索を行い、その有効性及び毒性について確認した。また、早期RA患者に対する積極的な治療が有効率・寛解率を上昇させるという結論を得た。

参考文献

- 1 古野純典. 慢性関節リウマチの有病率と発症要因に関する疫学的研究. 平成10年度免疫アレルギー等研究事業研究報告書(厚生省): 200-201
- 2 松多邦雄. 慢性関節リウマチの治療. medicina 35(10):1715-1719, 1998
- 3 種市幸二. 前向き調査による早期リウマチ患者の予後に関する研究. 平成11年度免疫アレルギー等研究事業研究報告書(厚生省): 390-391

Table 1. Treatment of RA -The Cochrane Database of Systematic Reviews-

No.	Treatment (control)	Studies	Main Results [outcome=weighted mean difference (95% CI)]	Conclusions
1	短期低用量副腎皮質ステロイド corticosteroids ≤ 15 mg/day, ≤ 1 month (placebo or NSAIDs)	10 RCT (N=320) Dick 1970, Berry 1974, Boardman 1967, van Gestel 1995, Jasani 1968, Lee 1973a, Lee 1973b, Lee 1974, Stenberg 1992, Bohm 1967	vs placebo: joint tenderness= 1.31(0.78, 1.83), pain= 1.75(0.87, 2.64), grip strength= 0.41(0.13, 0.69) vs NSAIDs: joint tenderness= 0.63(0.11, 1.16), pain= 1.25(0.26, 2.24), grip strength= 0.31(-0.02, 0.64)	低用量プレドニゾロンの短期投与では、プラセボと比べ明らかな効果を認め、NSAIDsとの比較でも同等かそれ以上の効果がある。副作用に関しても許容範囲内である。
2	中期間低用量ステロイド Prednisone ≤ 15 mg/day, ≥ 3 months (placebo, ASA, chloroquine)	7 RCT (N=147) Harris 1983, Million 1984, Van Schaardenburg 1995, Van Gestel 1995, Stenberg 1992, Empire 1995, Kirwan 1995	vs placebo: tender joints= -0.37(-0.59, -0.14), swollen joints= -0.41(-0.67, -0.16), pain= -0.43(-0.74, -0.12), functional status= -0.57(-0.92, -0.22), grip strength= +0.30(-0.19, +0.80), ESR= -7.03(-18.06, +4.01) vs Aspirin: joint tenderness= 0.10(-0.35, +0.55), ESR= 0.00(-11.09, +11.09)	低用量プレドニゾロンの中期投与は、プラセボより優位であり、アスピリンやクロロキンの治療に匹敵する。
3	メソトレキセート methotrexate 7.5-25 mg/week, ≥ 12 weeks (placebo)	5 RCT (N=300) Andersen 1985, Furst 1989, Pinheiro 1993, Weinblatt 1985, Williams 1985	vs placebo: tender joints= -0.86(-1.14, -0.58), swollen joints= -0.65(-0.95, -0.36), pain= -1.02(-1.33, -0.72), physician global assessment= -1.15(-1.47, -0.84), patient global assessment= -1.09(-1.40, -0.78), walking time= -0.43(-0.72, -0.15), functional status= -1.48(-1.82, -1.14)	臨床的にも統計学的にも十分な効果がある。研究からの脱落症例数は、プラセボと差がなかった。
4	メソトレキセートと葉酸の併用 low doses of MTX (<20 mg / week) concurrently with folate supplementation (placebo)	7 RCT (N=147) Buckley 1990, Joyce 1991, Morgan 1990, Morgan 1994, Shirkooy 1993, Weinblatt 1993, Hanrahan 1988	reduction in mucosal and GI side effects: Odds Ratio = 0.21(95% CI 0.10, 0.44)	口腔や消化器系の副作用の軽減のために葉酸類の補給は有効である。
5	シクロフォスファミド cyclophosphamide ≥ 75 mg/day or ≥ 1 mg/kg/day, ≥ 6 months (placebo)	2 RCT (N=39) CCC 1970, Townes 1976	vs placebo: tender joint = -0.57(-1.05, -0.09), swollen joints= -0.59(-1.08, -0.10), ESR = -11.6 (-25.7, 2.5)	活動性に対して有効ではあるが、その有効性はMTXより低く、毒性は強いいため、利益-危険比は、他の抗リウマチ薬よりも低い。
6	シクロスポリン cyclosporine, 2.5-5mg/kg/day, ≥ 16 weeks (placebo)	3 RCT (N=318) Tugwell 1990, Dougados 1988, Forre 1994	vs placebo: tender joint= -0.60(-0.934, -0.266), swollen joints= -0.623(-0.851, -0.395). side effects: headache (OR=3.4, 95%CI: 1.1, 10.4), tremor (OR=5.3, 95%CI: 2.8, 9.9), dyspepsis (OR=2.0, 95%CI: 1.1, 3.6), nausea (OR=2.2, 95%CI: 1.2, 3.8), paraesthesia (OR = 2.3, 95%CI: 1.1, 4.9)	進行性関節リウマチの患者に対する短期間の治療において重要な臨床的有用性がある。
7	アザチオプリン Azathioprine - minimum dosage 2 mg/kg/day, ≥ 6 months (placebo)	3 RCT (N=81) Levy 1972, Urowitz 1973, Woodland 1981	vs placebo: tender joint= -0.98(-1.45, -0.50), swollen joints= -2.44(-3.79, -1.10), pain= -1.05(-1.85, -0.25), ESR= -12.94(-33.94, 8.05)	明らかな有効性はあるが、他のDMARDsに比べ、副作用は深刻である。
8	スルファサラジン sulfasalazine ≥ 1.5 g/day, ≥ 6 months (placebo)	6 RCT (N=468) Ebringer 1992, Farr 1995, Hannonen 1993, Pullar 1983, Skosey 1988, Williams 1988	vs placebo: tender joints= -0.49(-0.75, -0.36), swollen joints= -0.49(-0.79, -0.12), pain= -0.42(-0.72, -0.12), ESR= -17.6(-21.93, -13.23)	有意に病状を改善するが、X線所見や全身の評価については明確でない。
10	クロロキン Chloroquine ≥ 250 mg/day or Hydroxychloroquine ≥ 400 mg/day, ≥ 6 months (placebo)	3 RCT, 1 CT (N=592) Blackburn 1995, Clark 1993, Davis 1991, HERA 1995	vs placebo: tender joints= -0.33 (-0.50, -0.17), swollen joints= -0.52(-0.69, -0.36), pain= -0.45(-0.63, -0.27), physician global assessment= -0.45(-0.66, -0.24), patient global assessment= -0.39(-0.59, -0.18), ESR= 6.0(-8.51, -4.24)	短期間の治療の有効性は統計学的にも有意に認められるが、重篤な副作用のため使用は制限される。
11	D-ペニシラミン D-penicillamine, ≥ 125 mg/day, ≥ 3 months (placebo)	5 RCT, 1 CT (N=683) Andrews 1973, Dixon 1975, Mery 1976, Shiohawa 1977, Williams 1983, Huskisson 1976	vs placebo: tender joint= -0.51(-0.88, -0.14), Pain= -0.56 (-0.87, -0.26), ESR= -10.65(-20.89, -0.41)	有意に病状を改善するが、X線所見や長期の機能的な評価については明確でない。

研究成果の刊行に関する一覧表 (H12)

【書籍】

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
赤星 透	ケモカインに焦点をあてた治療戦略	荏原順一	ケモカインと疾患；その基礎と臨床	医薬ジャーナル社	東京	2000	227-233
西本憲弘, 吉崎和幸	ウイルス感染とサイトカイン.	平野俊夫	新臨床科医のための分子医学シリーズ. 疾患とのかかわりを探るサイトカインの最前線	羊土社	東京	2000	146-159
西本憲弘	抗サイトカイン療法.	竹原和彦, 近藤啓文, 桑名正隆, 宮地良樹	膠原病診療；専門医によるベストアドバイス；困ったときにどう考えるか	診断と治療社	東京	2000	155
西本憲弘, 吉崎和幸	生物学的製剤（モノクローナル抗体）.	三森経世	免疫抑制薬の選び方と使い方	南江堂	東京	2000	64-72
西本憲弘, 中原英子, 吉崎和幸	ヒト型化抗IL-6レセプター抗体によるCastleman病の治療.	高久史麿, 溝口秀昭, 小宮山淳, 坂田洋一, 金倉 譲	Annual Review 血液2001	中外医学社	東京	2001	158-164
西本憲弘, 吉崎和幸	Castleman病とMCD-IL-6シグナル阻害による治療	平井久丸	悪性リンパ腫-疾患単位の確立と層別化治療-	医歯薬出版	東京	2001 (in press)	
西本憲弘	インターロイキン6のシグナル阻害による骨粗鬆症の発症予防と治療.		中富健康科学振興財団第11回研究助成業績集	中富健康科学振興財団	東京	2001 (in press)	
吉崎和幸, 松本智成, 西本憲弘	モノクローナル抗体.	宮坂信之	膠原病・リウマチ学	朝倉書店	東京	2001 (in press)	
三森経世	フェルティ症候群.	多賀須幸男, 尾形悦郎総編集	「今日の治療指針2000」	医学書院	東京	2000	pp639-640
三森経世	内科疾患における免疫抑制薬の使い方-膠原病とリウマチ性疾患.	三森経世編集	「免疫抑制薬の選び方と使い方」	南江堂	東京	2000	pp73-85
三森経世	慢性関節リウマチ治療でNSAIDsとメトトレキサートは併用してよいか？	川合真一, 山本一彦編	「NSAIDs Q&A」	日本医学出版	東京	2000	pp76-77
三森経世	慢性関節リウマチ治療でNSAIDsとDMARDsは併用してよいか？	川合真一, 山本一彦編	「NSAIDs Q&A」	日本医学出版	東京	2000	p78
三森経世	慢性関節リウマチ治療でNSAIDsとステロイド薬は併用してよいか？	川合真一, 山本一彦編	「NSAIDs Q&A」	日本医学出版	東京	2000	pp79-80

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編 集 者	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
三森経世	全身性エリテマトーデスに合併した大腿骨頭壊死	竹原和彦, 近藤啓文, 桑名正隆, 宮地良樹編 集	「膠原病診療-専門医によるベストアドバイス-困ったときにどう考えるか」	診断と治療社	東京	2000	pp62-63
三森経世	抗てんかん薬服用中に発症した全身性エリテマトーデス様症状.	竹原和彦, 近藤啓文, 桑名正隆, 宮地良樹編 集	「膠原病診療-専門医によるベストアドバイス-困ったときにどう考えるか」	診断と治療社	東京	2000	pp64-65
三森経世	抗核抗体検査.	安倍達, 榎野博史編	「知っておきたい膠原病の新たな診療」	真興交易医書出版部	東京	2000	pp87-100
宮田昌之、小林浩子、佐藤由紀夫	遺伝子治療		リウマチ2000-慢性関節リウマチ病因・病態解明と治療の最前線-	最新医学社		2000	1719-1721
Masayuki Miyata, Yukio Sato and Reiji Kasukawa	Naked DNA as a gene delivery vehicle in inflammatory diseases	C.H. Evans and P.D. Robbins	Gene Therapy in Inflammatory Diseases	Birkhauser Verlag	Basel	2000	231-240
吉田勝美	第1章ヘルスアセスメント事業の方向性 第2章生活習慣病予防 第3章生活機能低下予防	ヘルスアセスメント検討委員会	ヘルスアセスメントマニュアル 生活習慣病・要介護状態予防のために	厚生科学研究所	東京	2000	14-18 20-28 75-79 82-85 180-183

研究成果の刊行に関する一覧表(平成12)

【雑誌】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ichikawa Y	Editorial:Single nucleotide polymorphism to disclose severe side-effects or proper dosage for each patient.	Internal Medicine	39(7)	523-524	2000
市川陽一	全身性エリテマトーデスの臓器障害と治療	日本内科学会雑誌	89	514-519	2000
市川陽一、鈴木康夫、松田隆秀、山田秀裕、浜信昭	DMARDのコンビネーション療法	リウマチ科	23(6)	515-521	2000
Liu, J., Akahoshi, T., Jiang, S., Namai, R., Kitasato, H., Endo, H., Kameya, T., Kondo, H.	Induction of neutrophil death resembling neither apoptosis nor necrosis by ONO-AE-248, a selective agonist for PGE2 receptor subtype 3.	J. Leuko. Biol.	68	187-193	2000
Liu, J., Akahoshi, T., Namai, R., Matsui, T., Kondo, H.	Effect of auranofin, an antirheumatic drug, on neutrophil apoptosis.	Inflamm. Res.	49	445-451	2000
Matsui, T., Akahoshi, T., Namai, R., Hashimoto, A., Kurihara, Y., Rana, M., Nishimura, S., Kitasato, H., Endo, H., Kondo, H.	Selective recruitment of CCR6 expressing cells by increased production of MIP-3 α in rheumatoid arthritis.	Clin. Exp. Immunol.			In press
Uchiyama, M., Akahoshi, T., Matsui, T., Watabe, H., Koreda, K., Tanaka, S., Matsuo, T., Tatsumi, H., Kamata, K., Kobayashi, Y., Kondo, H.	Crescentic glomerulonephritis with anti-myeloperoxidase antibodies developing the course of IgA nephropathy in a patient with rheumatoid arthritis.	Modern Rheumatol.			In press
Nishimura, A., Akahoshi, T., Morohoshi, Y., Itoman, M., Kondo, H.	Essential involvement of interleukin-8 in neutrophil infiltration to RA synovial tissue transplanted in SCID mouse.	Submitted for publication			
Kitasato, H., Noda, M., Akahoshi, T., Okamoto, R., Koshino, T., Murakami, Y., Inoue, M., Kawai, S.	Activated Ras modifies the proliferative response of rheumatoid synovial cells to TNF- α	Submitted for publication			
赤星 透	リウマチ性疾患：病因・病態研究のアプローチ；ケモ	Modern Physician	20	35-38	2000
赤星 透、劉 佳佳	好中球とアポトーシス	炎症と免疫	8	3-8	2000
赤星 透	RAにおける好中球アポトーシスの制御機構	リウマチ科	23	231-235	2000
赤星 透	アポトーシスとサイトカイン	臨床検査	45	67-68	2001
Nishimoto N, Sasai M, Shima Y, Nakagawa M, Matsumoto T, Shirai T, Kishimoto T, Yoshizaki K	Improvement in Castleman's disease by humanized anti-Interleukin-6 receptor antibody therapy.	Blood	95	56-61	2000
Atreya R, Mudter J, Finotto S, Mulberg J, Jostock T, Wirtz S, Schuz M, Holtmann M, Schlaak JF, Lehr HA, Nishimoto N, Yoshizaki K, Kishimoto T, Galle PR, Rose-John S, Neurath MF	Blockade of interleukin 6 trans signaling suppresses T-cell resistance against inflammation: evidence in Crohn disease apoptosis in chronic intestinal and experimental colitis in vivo.	Nature Medicine	6	583-588	2000

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nishimoto N, Ito A, Ono M, Tagoh H, Matsumoto T, Tomita T, Ochi T, Yoshizaki K	IL-6 inhibits the proliferation of fibroblastic synovial cells from rheumatoid arthritis patients in the presence of soluble IL-6 receptor.	Int. Immunol	12	187-193	2000
Mori Y, Nishimoto N, Ohno M, Inagi R, Dhepakson P, Amou K, Yoshizaki K, Yamanishi K	Human Herpesvirus 8-encoded interleukin-6 homologue (viral IL-6) induces endogeneous human IL-6 secretion.	J. Med. Virol.	61	332-335	2000
Nishimoto N, Kishimoto T, Yoshizaki K	Anti-interleukin-6 receptor antibody treatment in rheumatic disease.	Ann. Rheum. Dis	59	121-127	2000
Mihara M, Kotoh M, Oda Y, Kumagai E, Takagi N, Tsunemi K, Nishimoto N, Yoshizaki K, Kishimoto T, Ohsugi Y, Takeda Y	Humanized antibody to human interleukin-6 receptor inhibits the development of collagen arthritis in monkeys.	Clin. Immunol			2000 (in press)
中原英子, 西本憲弘, 松本智成, 吉崎和幸	感染とIL-6	臨床と微生物	27	17-23	2000
松本智成, 西本憲弘, 吉崎和幸	慢性関節リウマチにおける抗IL-6レセプター療法.	炎症と免疫	8	195-198	2000
西本憲弘, 吉崎和幸	抗IL-6レセプター抗体.	リウマチ科	23	558-562	2000
松本智成, 西本憲弘, 吉崎和幸	SSI-1/SOCS/JAB.	Surgery Frontier	7	59-61	2000
西本憲弘, 王鞍孝子, 宋健, 稲城玲子, 森康子, 山西弘一, 吉崎和幸	HIV感染病態におけるIL-6を介したKSHVとHHV-8のウィルス間クロストーク.	日本臨床免疫学会誌	23	586-590	2000
西本憲弘	リンパ腫と反応性病変との境界; Castleman病の新たな知見.	血液フロンティア	11	197-204	2001
菅又泰博, 西本憲弘, 吉崎和幸	ヒト型化抗IL-6レセプター抗体によるCastleman病治療.	血液・治療科	42		2001 (in press)
西本憲弘	近未来の治療法: 抗サイトカイン療法を中心に.	Medicina	38		2001 (in press)
西本憲弘	RAのサイトカイン療法.	現代医療	33		2001 (in press)
杉本正道, 西本憲弘, 吉崎和幸	IL-6と分子治療(自己免疫疾患).	Molecular Medicine	38		2001 (in press)
Hattori N, Kuwana M, Kaburaki J, Mimori T, Ikeda Y, Kawakami Y	Identification of autoreactive T cells to b2-glycoprotein I that mediate antiphospholipid antibody production.	Arthritis Rheum	43(1)	65-75	2000
Nojima T, Hirakata M, Sato S, Fujii T, Suwa A, Mimori T, Ikeda Y	A case of polymyositis associated with hepatitis B infection.	Clin Exp Rheumatol.	18(1)	86-88	2000
Kanazawa Y, Kaneshiro Y, Sawa M, Yasuoka H, Nojima T, Ohosone Y, Mimori T	Domain reactivity of autoantibodies to calpastatin in patients with systemic rheumatic diseases.	Mod Rheumatol	10(1)	38-44	2000
Kuwana M, Kaburaki J, Mimori T, Kawakami Y, Tojo T	Longitudinal analysis of autoantibody response to topoisomerase I in systemic sclerosis.	Arthritis Rheum.	43(5)	1074-84	2000
Suwa A, Hirakata M, Satoh S, Ezaki T, Mimori T, Inada S	Systemic lupus erythematosus associated with Down syndrome.	Clin Exp Rheumatol.	18(5)	650-651	2000
Kajihara M, Kuwana M, Tokuda H, Yamane K, Kubo M, Hirakata M, Mimori T	Myositis and interstitial lung disease associated with autoantibody to a transfer RNA-related protein Wa.	J Rheumatol.	27(11)	2707-2710	2000

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
三森経世	Ku抗原とDNA依存性プロテインキナーゼ.	最新医学	55(1)	123-131	2000
三森経世, 安岡秀剛	Case study-SLE.	臨床医	26(3)	349-352	2000
三森経世	自己抗体と病態形成	Modern Physician	20(1)	31-34	2000
三森経世	多発性筋炎・皮膚筋炎.	内科	84(4)	696-700	2000
諏訪昭, 三森経世	ヒト化モノクローナル抗	臨床検査	44(4)	417-421	2000
三森経世	リウマチ性多発筋痛症. 「内科治療のグローバルスタンダード」	臨床医	26(増刊号)	689-691	2000
三森経世	自己免疫発症のメカニズム	日本医師会雑誌	123(11)	1747-1757	2000
三森経世	多発性筋炎・皮膚筋炎の診断基準・病型分類	内科	85(6)	1465-1469	2000
藤井隆夫, 三森経世	強皮症の肺・心病変.	治療学	34(11)	1206-1209	2000
三森経世	多発性筋炎, 皮膚筋炎.	「免疫症候群(上巻)」	日本臨床別冊	pp422-426	2000
安岡秀剛, 三森経世	自己免疫疾患と免疫不全-全身性エリテマトーデスを中	「免疫症候群(下巻)」	日本臨床別冊	pp428-432	2000
三森経世, 平形道人	膠原病におけるトランスファーRNA関連自己抗体とその対応抗原.	臨床化学	29(4)	146-152	2000
三森経世, 安岡秀剛, 鈴木美佐子, 野島崇樹, 佐藤慎二, 藤井隆夫, 諏訪宮田昌之, 小林浩子, 佐藤由紀夫	混合性結合組織病の髄膜炎.	日本臨床免疫学会誌.	23(6)	647-651	2000
M Miyata, T Sasajima, H Sato, A Saito, A Irisawa, Y Sato and R Kasukawa	Suppression of Collagen Induced Arthritis in Mice Utilizing Plasmid DNA Encoding Interleukin 10	Medical Practice J Rheumatol.	17(10)別冊 27	1719-1721 1601-5	2000
M Miyata, H Ohira, T Sasajima, S Suzuki, M Ito, Y Sato and R Kasukawa	Significance of Low mRNA Levels of Interleukin-4 and -10 in Mono-nuclear Cells of the Synovial Fluid of Patients with Rheumatoid Arthritis.	Clin Rheumatol	19	365-370	2000
M Miyata, H Kobayashi, T Sasajima, Y Sato and R Kasukawa	Unmethylated oligo-DNA Containing CpG motifs Aggravates Collagen-Induced Arthritis in	Arthritis & Rheumatism	43(11)	2578-82	2000
M Miyata, O Ito, H Kobayashi, T Sasajima, H Ohira, S Suzuki and R Kasukawa	CpG-DNA derived from sera in systemic lupus erythematosus enhances ICAM-1 expression on endothelial cells.	Ann Rheum.	60	0-3	2001
E Moriuchi-Murakami, H Yamada, O Ishii, T Kikukawa and R Igarashi	Treatment of Established Collagen Induced Arthritis with Prostaglandin E1 Incorporated in Lipid	J Rheumatol	27	2389-96	2000
山中 寿, 松田祐子, 田中栄一, 仙道和子, 谷口敦夫, 鎌谷直之	MMP-3と慢性関節リウマチの骨破壊	整形・災害外科	43	1143-1147	2000
田中栄一, 山中 寿	難治性リウマチの治療と投与法の工夫	医薬ジャーナル	36	1203-1209	2000
吉田勝美	Health risk appraisal (HRA) とは.	総合臨床	49	579-580	2000
吉田勝美	情報処理研修会報告	日本総合健診医学会JMHS	27	305-308	2000
吉田勝美	行動変容を促すための危険度評価システム	日本温泉気候物理医学会雑誌	64	23-25	2000
Y Hayashi, R Detiono, K Yoshida	A comparison between two neural network rule extraction techniques for the diagnosis of hepatobiliary disorders.	Artificial Intelligence in Medicine	20	205-216	2000

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Y Tanaka, S shibata, Y Ohtuka, M Hattori, T Aoshima, S Tohyama, A Uchiyama, H Kasihara, K Yoshida, Sasamori	Subjective symptoms Acquisition System in a Health Promotion System for the Elderly	Methods of information Medicine	39	238-240	2000
Sugimori H, Yoshida K, Hara S, Furumi K, Tofukuji I, Kubodera T	Committee of JAHIS Standard protocol for exchange of health-checkups based on SGML: The Health Data Markup Language (HDML)	Proceedings of IT 2000			2000
S Saito, K Yoshida	Role of Metallothionein on Zn, Cu, Cd, Au and Ag Accumulation in Hepatic Cytosol of Heavy Metal-injected Rats.	Trace Elements in Man and Animals	10	51-53	2000
須賀万智、杉森裕樹、吉田勝美	MRFS-Multiple risk factor syndrome.	Health Sciences	16	188-200	2000
杉森裕樹、吉田勝美	総合健診における行動変容を考慮した生活習慣病発症モデルの再構築—Pooling Repeated Observation (PRO) 法による解析—	協栄生命研究助成論文集 XVI2000	16	59-64	2000
佐藤俊哉、稲葉 裕、黒沢美智子、高木廣文、大野良之、津谷喜一郎、吉山本竜隆、吉田勝美	特定疾患治療研究事業対象疾患の選定方法に関する検討.	厚生 の 指 標	47	11-17	2000
代 替 医 療 は 生 活 習 慣 病 を 防 ぐ か.	総合臨床	49(11)	2756-2762	2000	
齋藤 秀、山内 博、蓮井ゆり、蔵重 淳、越智宏倫、吉田勝美	ELISA法による尿中8-ヒドロキシデオキシングアニンの定量法	臨床検査	44(8)	913-916	2000
山本竜隆、吉田勝美	代替医療実習における磁気治療導入の試み	「磁気と生体」研究会誌	27	3-11	2000
原正一郎、吉田勝美、杉森裕樹、窪寺 健、東福寺幾夫、河合正樹	健診データ転送規約HDM L	医療情報学会	20(s2)	914-615	2000
杉森裕樹、吉田勝美	健診情報委員会—健診データ伝送規約に基づく健診データ交換システム	日健医誌	27(3)	309-316	2000
Hamashima C, Yoshida K	Cost-effectiveness analysis of prostate cancer screening	Enviromental Health and Preventive Medicine	5	111-117	2000
濱島ちさと、杉森裕樹、谷田部博嗣、吉田勝美	生存分析における地域癌登録の利用	聖マリアンナ医大誌	28	371-380	2000
濱島ちさと、吉田勝美	循環器疾患リスクファクターに対する食事介入プログラム(ナショナル・コレステロール教育プログラムの第1および第2段階)の効果に関するメタ・アナリシス	The Journal Club Journal Nutrition & Dietetics	3	12-13	2000
濱島ちさと、吉田勝美	クリニカルパス作成における薬剤師の関わり	日本病院薬剤師学会誌	36	893-895	2000
濱島ちさと、吉田勝美	クリニカルパスの現状と問題点	聖マリアンナ医大誌	28	101-108	2000
濱島ちさと、吉田勝美	臨床経済学の動向	聖マリアンナ医大誌	28	215-225	2000