

200310671

厚生労働科学研究研究費補助金
免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

関節リウマチの先端的治療に関する研究

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 西岡 久寿樹

平成16(2004)年4月

目 次

I. 総括研究報告	
関節リウマチの先端的治療に関する研究.....	1
西岡久寿樹	
II. 分担研究報告	
1. 発生工学手法によるリウマチ治療薬の開発.....	8
岩倉洋一郎	
2. 関節リウマチにおける生物製剤治療に関する研究.....	13
尾崎承一	
3. サイトカインによるリウマチ破骨細胞の制御に関する研究.....	20
高柳 広	
4. 骨・軟骨破壊に関する遺伝子制御.....	23
妻木範行	
5. 骨軟骨の分化誘導に関する研究.....	25
千葉一裕	
6. 核内ICを用いたリウマチ滑膜細胞の病的状態の理解とその制御の基礎的研究.....	26
中島利博	
7. 増殖因子による軟骨修復機構.....	30
開 祐司	
8. 新技術による創薬研究.....	32
半田 宏	
9. 関節リウマチの新規治療薬導入による医療経済効果.....	34
吉田 勝美	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	39

関節リウマチの先端的治療に関する研究

主任研究者 西岡 久寿樹 聖マリアンナ医科大学教授 難病治療研究センター長

研究要旨:

人口の高年齢化と共に今後日本でも増加の一途を辿ると考えられる関節リウマチを代表とする骨・関節疾患の病因・病態、特に症状の進展プロセスの解明とその制御（治療）の解明は、疾病の重症度、長期化、QOLに与える著しい損失を考えると緊急の課題である。特にこれらの疾患は、国民医療費が年々著しい増加を辿っている現状で、直接医療費のみならず、ケア等の間接的な医療費に与える影響は極めて深刻である。そこで、①関節リウマチを軸とした運動器疾患の病因・病態に関与するゲノム分子、タンパクを網羅的に解析する方法を確立し、その全容の一部が解明され、これらの成果は直ちに創薬研究へ移行しており、高いQOLの獲得を目的とした治療戦略の確立に一定の「メド」がついてきている。②リウマチ性疾患を制圧し、高いQOLの獲得において、疾病負担を客観的に評価し、開発コスト、保険医療費等のいわゆる「消費される部分」と、自他覚症状の開発によって得られるQOLの向上による医療費の「削減」という費用対効果の解析に研究を重ねてきた。国際的に用いられている抗リウマチ剤を対象に行った成果では、著明な医療費抑制効果が認められた。

分担研究者

岩倉洋一郎	東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター 教授
尾崎 承一	聖マリアンナ医科大学リウマチ・膠原病・アレルギー内科 教授
高柳 広	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 特任教授
妻木 範行	大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学 助手
千葉 一裕	慶應義塾大学医学部整形外科学教室 講師
中島 利博	聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 助教授
開 祐司	京都大学再生医科学研究所 教授
半田 宏	東京工業大学大学院生命理工学研究科 教授
吉田 勝美	聖マリアンナ医科大学予防医学教室 教授

研究協力者

川合 眞一	聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 教授
加藤 智啓	聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 助教授

A. 研究目的

昨年の本研究計画書でも述べたように、国民医療費や日常生活機能に直接的重大な影響を及ぼすと考えられる関節リウマチ等骨・関節疾患は、今後増加の一途にあると考えられる。最近の米国における推計では、リウマチ性疾患患者数は2020年までに4000万に上るといわれている(“Time” Dec. 9, 2002)。我々の研究班の調査でも、本邦における同疾患の推定患者数は、現時点で1200万、2020年までには米国並みの推移を辿り、2000万に上ると推定される。我々の研究班では、こういったリウマチ性疾患を克服するために、第一にその病変の主座である関節機能の障害に関連したゲノム医学及びプロテオーム分子レベルでの網羅的解析に基づく病因解明、特に症状進展のプロセスの解明とその制御、及び医療経済的な面からその疾病負担による治療薬の研究開発とその適応によって得られる効果、すなわち費用対効果の2点に重点をおいて研究を重ねてきた。そのために、①運動器を構築する滑膜・骨・軟骨及び筋線維の変性の病態に関わる分子及び遺伝子群の解明、②滑膜、軟骨及び骨破壊の遺伝子分子機構を網羅的に解析するプロテオーム並びにゲノム研究グループによる標的治療分子の解明とナノバイオビーズ等の新技術による創薬開発の可能性の検討、③リウマチ性疾患による骨・関節破壊の障害を生活機能障害の視点より位置づけ、高いQOLの獲得を目指した治療戦略の作成、④リウマチ性疾患の生活機能障害の実態を把握し、その疾病負担を評価する計量化モデルの作成、以上の4重点課題を提起した。その制圧によって得られる成果を、いわゆる費用対効果の面から詳細な解析

を行い、医療福祉・経済面からもこれからの研究開発の妥当性を検証した。

B. 研究方法

本年度は、新たに発見されたリウマチの関節炎発症の病因タンパク、軟骨細胞の異化に治療的な分子群の機能解析を推進した。

1) 筋骨格系を中心とする運動器障害に伴う生活機能の回復へ向けた研究

- ① 変形性関節症、骨粗鬆症における骨・軟骨破壊の分子機構の解明。
- ② 成長因子、Notch 遺伝子などによる軟骨分化誘導とその解明に関する基礎的・臨床的研究。
- ③ 運動器科学という新たな学際的領域の確立と生活機能病の概念の普及啓発活動。

2) リウマチ治療関連3班（宮坂班、江口班、竹内班）と合同で、リウマチ治療全般（非ステロイド、骨粗鬆症治療薬、DMARDs、サイトカイン療法、リハビリテーション等）に関する治療の推進、クリニカルパスの作成とPMSの評価

（倫理面への配慮）

- ① 生体試料を使用する研究は全て、大学内及び関連施設における倫理委員会の承諾を得るなど十分に倫理面に配慮する。
- ② 遺伝子解析にあたって、被験者の人権を保護する目的から説明文と同意書を文章の形で残し、説明文の中にDNA研究もしくは遺伝子研究という文章を含むものとしている。
- ③ 創薬の開発に関しては、GMP、臨床開発まで進展する場合にはGCPに関する国際基準にのっとり行う。特に、本邦初の画期的創薬の臨床応用を、今後国際的に推進していくためには必須である。

C. 研究結果

1) 関節炎発症の分子機構の制御

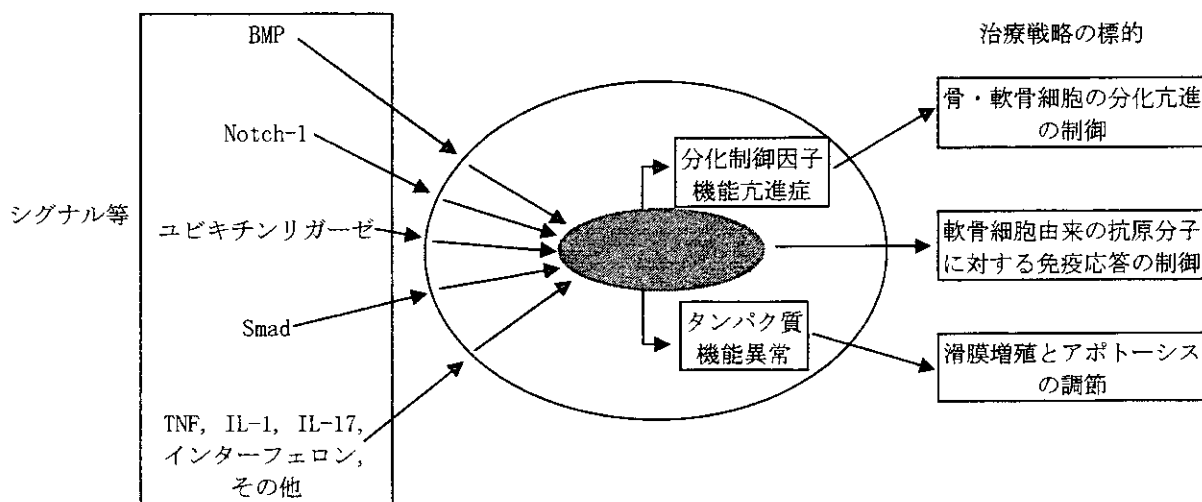
- ① サイトカイン産生による骨破壊への関与の解明、特にIL-17の骨・軟骨破壊への関与を検討した。
- ② BMPシグナルの遺伝子操作による軟骨の分化誘導を解明し、標的分子の絞込みを行った。
- ③ 関節リウマチにおける関節内のホメオスターシス破綻を解明するための分子戦略を構築した。
- ④ 普遍的核内統合装置機能亢進症、核内アセチル化の亢進を明らかにした。
- ⑤ ユビキチンリガーゼの活性化によるタンパク質の処理機能の障害を解明した。
- ⑥ 軟骨細胞の初期分化誘導にNotch遺伝子が強く関係し、今後の軟骨再生の鍵となる分子であることを明らかにした。
- ⑦ 軟骨細胞由来の抗原ペプチドを網羅的に解析し、その結果TPI (Triphosphate Isomelase)、Fibulin 4などを代表とする計30個の抗体ペプチドを同定し、これらが関節炎の発症、特に軟骨破壊に関与することを明らかにした。

この成果をまとめると以下の図のようになる。

2) 新薬開発と臨床応用に関する費用対効果の検討

本邦で、臨床応用のため開発された新薬の治療効果と、その医療費削減効果を検討した。その結果、新薬の治療効果に対応して医療費の抑制効果が確認された。

関節炎病態に関する滑膜細胞、破骨細胞、軟骨細胞由来の標的探索戦略



D. 考察

本年度は、関節リウマチを中心とするリウマチ性疾患制圧に向けて、多くの成果が得られた。リウマチの主病変である滑膜細胞では、世界で初めてユビキチンリガーゼの一つがアポトーシスの制御分子であることが発見され、リウマチの滑膜細胞制御に対する画期的な治療薬開発に大きな進展が見られ、また、軟骨細胞の異化、充進のシグナル(Smad, BMP, Notch-1 など)やケモカインの働きが解明された。また、軟骨の抗原性ペプチドのプロテーム解析による成果は、免疫応答の制御剤が一定の治療薬候補として考えられることを示した。また、インターフェロンによる破骨細胞の制御の知見は、骨破壊の分子制御と関節病変に関わる主な間葉系細胞の治療に新しい戦略を展開していると考えられる。

新薬の臨床開発コストや医療費、患者の QOL 向上による経済効果を検討した結果、ACR20%、ACR50%、ACR70%のそれぞれに対応し、顕著な医療費の抑制効果が確認されている。

E. 結論

- ① 本研究対象の関節リウマチや変形性関節症などの主な関節炎の病変の主座は、それぞれ滑膜間葉系細胞、軟骨細胞である。今回のそれぞれの細胞の増殖、異化アポトーシスの制御に関わる一連のゲノム及び分子群の同定は、今後の画期的創薬の開発に大きな進展をなすことが考えられ、その一部は既に非臨床試験に移行している。
- ② 分子とレセプター間の特異的結合を阻害するため、製剤化の技術として抗体とナノサイズのラテックスビーズを構築して、さらに創薬開発の基盤技術を加えたナノバイオビーズの開発に成功した。
- ③ 本邦で、リウマチ治療新規の2剤が開発され、医療費と臨床効果、開発コストなどを検討した。経口のレフルノミドを対象に、YLD でみると臨床的効果に対応して顕著な医療費の抑制がみられた。これらの事実は、リウマチ性疾患の活動性抑制による臨床効果は、開発コストをはるかに上回り、直接的、間接的医療費の抑制に大きく貢献していることが明らかにされた。

F. 健康危険情報

特にありません。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yao Z, Nakamura H, Masuko-Hongo K, Suzuki-Kurokawa M, Nishioka K, Kato T.: Characterisation of cartilage intermediate layer protein (CILP)-induced arthropathy in mice. *Ann Rheum Dis* 63(3): 252-258, 2004.

2. Dai SM, Matsuno H, Nakamura H, Nishioka K, Yudoh K.: Interleukin-18 Enhances Monocyte Tumor Necrosis Factor α and Interleukin-1 β Production Induced by Direct Contact With T Lymphocytes. *Arthritis Rheum* 50(2): 432-443, 2004.
3. Yuan G.-H, Tanaka M, Masuko-Hongo K, Shibakawa A, Kato T, Nishioka K, Nakamura H.: Characterization of cells from pannus-like tissue over articular cartilage of advanced osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 12: 38-45, 2004.
4. Distler JH, Hagen C, Hirth A, Muller-Ladner U, Lorenz HM, Del Rosso A, Michel BA, Gay RE, Nanagara R, Nishioka K, Matucci-Cerinic M, Kalden JR, Gay S, Distler O.: Bucillamine induces the synthesis of Vascular Endothelial Growth Factor Dose-Dependently in systemic sclerosis fibroblasts via Nuclear Factor- κ (kappa)B and Simian Virus 40 Promoter Factor 1 Pathways. *Mol Pharmacol* 65(2): 389-399, 2004.
5. Sakata M, Masuko-Hongo K, Nakamura H, Onuma H, Tsuruha JI, Aoki H, Nishioka K, Kato T.: Osteoarthritic articular chondrocytes stimulate autologous T cell responses *in vitro*. *Clin Exp Rheumatol* 21(6): 704-710, 2003.
6. Yuan GH, Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioka K.: Immunological intervention in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 48(3): 602-611, 2003.
7. Shibakawa A, Aoki H, Masuko-Hongo K, Kato T, Tanaka M, Nishioka K, Nakamura H.: Presence of pannus-like tissue on osteoarthritic cartilage and its histological character. *Osteoarthritis Cartilage* 11(2): 133-140, 2003.
8. Inoue K, Masuko-Hongo K, Okamoto M, Nishioka K.: Efficacy of daily compared to intermittent administration of IL-1Ra for protection against bone and cartilage destruction in collagen-challenged mice. *Clin Exp Rheumatol* 21(1): 33-39, 2003.

2. 学会発表

1. 西岡久寿樹: 研究の総括: 関節リウマチの先端的治療に関する研究 厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業「公開シンポジウム」. 都市センターホテル (東京) 2/23.24, 2004.
2. 西岡久寿樹: 研究の総括: 関節リウマチの先端的治療に関する研究 平成15年度研究報告会 厚生労働科学研究費補助金「免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業」. KKR HOTEL TOKYO (東京) 2/16-17, 2004.
3. 唐澤里江、関根太一、大岡正道、三井健一、貫名信行、西村裕之、尾崎承一、西岡久寿樹、

- 加藤智啓: 血管炎における抗内皮細胞抗体の対応抗原に関する検討: ペルオキシシレドキシシン2に対する自己抗体 平成15年度第2回厚生労働科学研究費補助金班会議 難治性疾患克服研究事業「難治性血管炎に関する調査研究」. 都市センターホテル(東京) 2/13, 2004.
4. 西岡久寿樹: 創薬研究開発の拠点形成基本的フレームについて ハイテク・リサーチ・センターフォーラム2004. 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 1/20, 2004.
 5. 中村 洋、田中道明、加藤智啓、西岡久寿樹: Hyaluronate の軟骨細胞の MMP-1 抑制作用とそのメカニズム 第3回 Biomatrix Forum 研究発表会, パレスホテル(東京) 1/17, 2004.
 6. 加藤智啓、大岡正道、関根太一、尾崎承一、西村裕之、三井健一、西岡久寿樹: プロテオミクスを用いた抗内皮細胞抗体の対応抗原の網羅的同定と解析 第33回日本免疫学会総会. 福岡国際会議場 マリンメッセ福岡 12/8-10, 2003.
 7. Dai SM, Nishioka K, Yudoh K.: IL-18 enhances monocyte TNF- α and IL-1 β production induced by direct contact with T lymphocytes: implication in rheumatoid arthritis. 第33回日本免疫学会総会. 福岡国際会議場 マリンメッセ福岡 12/8-10, 2003.
 8. Shan ZZ, Masuko-Hongo K, Nakamura H, Kato T, Nishioka K.: A Potential role of 15-deoxy-delta prostaglandin J2 to induce apoptosis of human articular chondrocytes. 第33回日本免疫学会総会. 福岡国際会議場 マリンメッセ福岡 12/8-10, 2003.
 9. Itoh K, Hase H, Kojima H, Nishioka K, Kobata T.: Central role of Mitochondria and p53 in Fas-Mediated Apoptosis of Rheumatoid Synovial Fibroblasts. 第33回日本免疫学会総会. 福岡国際会議場 マリンメッセ福岡 12/8-10, 2003.
 10. Kusuki Nishioka: Current and new therapies for Osteoarthritis APLAR Symposium / Annual National Conference of Indian Rheumatology Association (IRACON 2003). India Habitat Centre, New Delhi, India 11/27-30, 2003.
 11. 西岡久寿樹: リウマチ医学のプライマリケアから先端医療まで 京都府医師会学術講演会. 京都パークホテル 11/22, 2003.
 12. Yudoh K, Matsuno H, Nishioka K.: Telomerized Osteoblasts Prevent Bone Mass Loss in vivo. American College of Rheumatology, 67th Annual Scientific Meeting. Orlando, Florida 10/23-28, 2003.
 13. Karasawa R, Sekine T, Ooka S, Nishimura H, Nukina N, Mitsui K, Ozaki S, Nishioka K, Kato T.: Targets of Anti-endothelial Cell Antibodies in Patients with Systemic Vasculitis: Identification by the Proteomic Approach. American College of Rheumatology, 67th Annual Scientific Meeting. Orlando, Florida 10/23-28, 2003.
 14. Xiang Y, Sekine T, Nakamura H, Imajoh-Ohmi S, Fukuda H, Nishioka K, Kato T.: Proteomic Surveillance of Autoimmunity in Osteoarthritis: Identification of Triosephosphate Isomerase as an Autoantigen in Patients with Osteoarthritis. American College of Rheumatology, 67th Annual Scientific Meeting. Orlando, Florida 10/23-28, 2003.
 15. Dai S-M, Nishioka K, Yudoh K.: IL-18 Stimulates Collagenases and Aggrecanases Production in Human Articular Chondrocytes. American College of Rheumatology, 67th Annual Scientific Meeting. Orlando, Florida 10/23-28, 2003.
 16. Sato T, Masuko-Hongo K, Nishioka K.: Chemokines Induce Productions of Matrix Metalloproteinase-3 (stromelysin) and Prostaglandin E2 by Human Articular Chondrocytes. American College of Rheumatology, 67th Annual Scientific Meeting. Orlando, Florida 10/23-28, 2003.
 17. Trieu N, Nishioka K, Yudoh K.: Oxidative Stress Induces Cartilage Destruction and Genomic Instability in Cartilages and Chondrocytes from Osteoarthritis (OA) Patients. American College of Rheumatology, 67th Annual Scientific Meeting. Orlando, Florida 10/23-28, 2003.
 18. Xiang Y, Sekine T, Nakamura H, Imajoh-Ohmi S, Fukuda H, Nishioka K, Kato T.: Fibulin-4 is a Component of Cartilage and a Target of Autoantibodies in Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. American College of Rheumatology, 67th Annual Scientific Meeting. Orlando, Florida 10/23-28, 2003.
 19. Shibakawa A, Nishioka K, Kato T, Masuko K, Yudo K, Nakamura H.: A Novel Destructive Mechanism of Osteoarthritis Cartilage Mediated by Soft Tissue From Surface and From Bone Marrow. American College of Rheumatology, 67th Annual Scientific Meeting. Orlando, Florida 10/23-28, 2003.
 20. Dai S-M, Nishioka K, Yudoh K.: IL-18 Enhances Monocyte TNF- α and IL-1 β Production Induced by Direct Contact with T Lymphocytes: Implication in Rheumatoid Arthritis. American College of Rheumatology, 67th Annual Scientific Meeting. Orlando, Florida 10/23-28, 2003.
 21. Dai S-M, Nishioka K, Yudoh K.: IL-18 Modulates Osteoclastogenesis via T Cells in Rheumatoid Arthritis. American College of Rheumatology, 67th Annual Scientific Meeting. Orlando, Florida 10/23-28, 2003.

22. Kato T, Dai S-M, Yao Z, Watanabe A, Ooka S, Kurokawa MS, Nakamura H, Matsui T, Nishioka K.: Inhibition of Osteoclastogenesis by Autoantibodies to RANK in vitro. American College of Rheumatology, 67th Annual Scientific Meeting. Orlando, Florida 10/23-28, 2003.
23. 中村 洋、田中道明、増子佳世、加藤智啓、西岡久寿樹: 変形性関節症における免疫機構—軟骨細胞と T 細胞の相互作用について—第 18 回日本整形外科学会基礎学術集会. 北九州市 (北九州国際会議場) 10/16-17, 2003.
24. Ozaki S, Karasawa R, Ooka S, Sekine T, Nishimura H, Mitsui K, Nukina N, Nishioka K, Kato T.: Novel Autoantigen for Anti-Endothelial Cell Antibodies (AECA) Identified by Proteomic Surveillance. 11th International Vasculitis and ANCA Workshop. Prague, Czech Republic 10/2-5, 2003.
25. 岡 寛、尾崎承一、西岡久寿樹: 関節リウマチにおける生物学的製剤のクリニカルパス～診療の標準化と最適化～ 第 18 回日本臨床リウマチ学会総会. ロイトン札幌 10/2-3, 2003.
26. Nakamura H, Kato T, Masuko-Hongo K, Tanaka M, Shibakawa A, Nishioka K.: T cell-chondrocyte interaction in the pathogenesis of osteoarthritis. 3rd World Congress of the Global Arthritis Research Network (GARN). Miyazaki, Japan (Summit Hall at Sheraton Resorts) 9/14-17, 2003.
27. Yudoh K, Trieu N van, Matsuno H, Nishioka K.: Oxidative stress induces chondrocyte telomere instability and chondrocyte dysfunctions in osteoarthritis. 3rd World Congress of the Global Arthritis Research Network (GARN). Miyazaki, Japan (Summit Hall at Sheraton Resorts) 9/14-17, 2003.
28. Amano T, Yamasaki S, Yagishita N, Tsuchimochi K, Fukamizu A, Maruyama I, Nishioka K, Nakajima K.: Synoviolin as a novel pathogenic factor for arthropathy. 3rd World Congress of the Global Arthritis Research Network (GARN). Miyazaki, Japan (Summit Hall at Sheraton Resorts) 9/14-17, 2003.
29. Yagishita N, Amano T, Yamasaki S, Tsuchimochi T, Nishioka K, Maruyama I, Fukamizu A, Nakajima T.: The importance of Synoviolin in embryogenesis. 3rd World Congress of the Global Arthritis Research Network (GARN). Miyazaki, Japan (Summit Hall at Sheraton Resorts) 9/14-17, 2003.
30. Tsuchimochi K, Yamasaki S, Yagishita N, Amano T, Komiya S, Maruyama I, Nishioka K, Nakajima T.: Transcriptional regulation of Synoviolin is important for the proliferation of rheumatoid synovial cells. 3rd World Congress of the Global Arthritis Research Network (GARN). Miyazaki, Japan (Summit Hall at Sheraton Resorts) 9/14-17, 2003.
31. Yamasaki S, Yagishita N, Amano T, Tsuchimochi K, Maruyama I, Nishioka K, Nakajima T.: Pathogenic roles of Synoviolin in synovial hyperplasia of rheumatoid arthritis. 3rd World Congress of the Global Arthritis Research Network (GARN). Miyazaki, Japan (Summit Hall at Sheraton Resorts) 9/14-17, 2003.
32. Matsuno H, Yudoh K, Nishioka K.: Antirheumatic effects of humanized anti-Fas monoclonal antibody in human rheumatoid arthritis/SCID mouse chimera. 3rd World Congress of the Global Arthritis Research Network (GARN). Miyazaki, Japan (Summit Hall at Sheraton Resorts) 9/14-17, 2003.
33. Masuko-Hongo K, Shang ZZ, Kato T, Nakamura H, Nishioka K.: 15-deoxy-delta 12,14-prostaglandin J2 induces apoptosis in human articular chondrocytes. 3rd World Congress of the Global Arthritis Research Network (GARN). Miyazaki, Japan (Summit Hall at Sheraton Resorts) 9/14-17, 2003.
34. Kato T, Xiang Y, Sekine T, Nakamura H, Imajoh-Ohmi S, Fukuda H, Nishioka K.: Proteomic surveillance of autoimmunity in osteoarthritis. 3rd World Congress of the Global Arthritis Research Network (GARN). Miyazaki, Japan (Summit Hall at Sheraton Resorts) 9/14-17, 2003.
35. 西岡久寿樹: 関節炎症治療剤創薬のプラットフォーム 第 19 回炎症・再生フォーラム (炎症研究振興会). 静岡 (伊豆/三養荘) 9/12-13, 2003.
36. Yudo K, Dai S, Matsuno H, Nishioka K.: Telomerized osteoblasts prevent bone mass loss in vivo. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR). Lisbon, Portugal 6/18-21, 2003.
37. Xiang Y, Sekine T, Nakamura H, Imajoh-Ohmi S, Fukuda H, Nishioka K, Kato T.: Proteomic surveillance of autoimmunity in osteoarthritis: identification of triosephosphate isomerase as an autoantigen in patients with osteoarthritis. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR). Lisbon, Portugal 6/18-21, 2003.
38. Masuko-Hongo K, Kato T, Nishioka K.: Immunoreaction-mediated pathway of cartilage degradation in osteoarthritis. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR). Lisbon, Portugal 6/18-21, 2003.
39. 西岡久寿樹: 軟骨破壊の分子機構とその制御 第 4 回日本リウマチ財団 中国・四国リウマチ外科セミナー. リーガロイヤルホテル広島 6/7, 2003.
40. 増子佳世、西岡久寿樹: ヒト軟骨細胞におけ

- るプロスタグランディンE合成酵素の発現とIL-1による制御 第47回日本リウマチ学会総会. 東京(京王プラザホテル) 4/24-26, 2003.
41. 遊道和雄、松野博明、西岡久寿樹: テロメラーゼ誘導による骨芽細胞寿命の延長と骨基質合成能の賦活化 第47回日本リウマチ学会総会. 東京(京王プラザホテル) 4/24-26, 2003.
 42. 中村浩士、高田智子、三浦俊郎、加藤智啓、西岡久寿樹、松崎益徳: ウイルス性心筋炎再感染モデルにおける自己抗体の検討 第47回日本リウマチ学会総会. 東京(京王プラザホテル) 4/24-26, 2003.
 43. 中野弘雅、大岡正道、松田隆秀、関根太一、尾崎承一、西岡久寿樹、加藤智啓: ベーチェット病における自己抗体の検索: 抗cofilin抗体の同定 第47回日本リウマチ学会総会. 東京(京王プラザホテル) 4/24-26, 2003.
 44. 大岡正道、松井利浩、西岡久寿樹、加藤智啓: 全身性自己免疫疾患患者におけるCDw150(SLAM)に対する自己抗体 第47回日本リウマチ学会総会. 東京(京王プラザホテル) 4/24-26, 2003.
 45. 黒川真奈絵、西岡久寿樹、加藤智啓: 骨髄移植後筋炎におけるT細胞クロナリティーの解析 第47回日本リウマチ学会総会. 東京(京王プラザホテル) 4/24-26, 2003.
 46. 田中道明、中村 洋、増子佳世、加藤智啓、西岡久寿樹: 軟骨細胞と自己末梢血T細胞の相互作用に対するヒアルロン酸の作用 第47回日本リウマチ学会総会. 東京(京王プラザホテル) 4/24-26, 2003.
 47. 中村 洋、田中道明、増子佳世、加藤智啓、西岡久寿樹: T/C28a2ヒト軟骨細胞株MMP-1発現に対するヒアルロン酸の効果 第47回日本リウマチ学会総会. 東京(京王プラザホテル) 4/24-26, 2003.
 48. 関根太一、中村 洋、西岡久寿樹、加藤智啓: 変性製関節症患者軟骨細胞のプロテオーム変化に対するIL-1の影響の解析 第47回日本リウマチ学会総会. 東京(京王プラザホテル) 4/24-26, 2003.
 49. Xiang Y, Sekine T, Nakamura H, Nishioka K, Kato T.: Proteomic surveillance of autoantigen (autoAg)s: Identification of triose phosphate isomerase as an autoAg in osteoarthritis. 第47回日本リウマチ学会総会. 東京(京王プラザホテル) 4/24-26, 2003.
 50. Xiang Y, Sekine T, Nakamura H, Nishioka K, Kato T.: Proteomic surveillance of autoantigen (autoAg)s: Identification of fibulin-4 as an autoAg in osteoarthritis. 第47回日本リウマチ学会総会. 東京(京王プラザホテル) 4/24-26, 2003.
 51. Du H, Kato T, Xiang Y, Masuko K, Nakamura H, Chen SL, Nishioka K.: Detection of Autoantibodies to Cartilage Intermediate Layer Protein in Shanghai Knee Osteoarthritis Patients. 第47回日本リウマチ学会総会. 東京(京王プラザホテル) 4/24-26, 2003.
 52. 佐藤知雄、増子佳世、青木治人、別府諸兄、西岡久寿樹: ヒト軟骨細胞におけるケモカインによるMMP-3およびPGE2発現の検討 第47回日本リウマチ学会総会. 東京(京王プラザホテル) 4/24-26, 2003.
 53. Du H, Chen SL, Nishioka K.: Community-based epidemiological study on knee osteoarthritis in Huang-pu district, Shanghai, China. 第47回日本リウマチ学会総会. 東京(京王プラザホテル) 4/24-26, 2003.
 54. 芝川温之、中村 洋、袁 国華、田中道明、加藤智啓、別府諸兄、青木治人、西岡久寿樹: 変形性関節症の病態形成におけるパンヌス様組織について 第47回日本リウマチ学会総会. 東京(京王プラザホテル) 4/24-26, 2003.
 55. Dai SM, Yudoh K, Nishioka K.: IL-18 enhances TNF- α and IL-1 β rather than IL-10 induction from monocytes by direct contact with T lymphocytes. 第47回日本リウマチ学会総会. 東京(京王プラザホテル) 4/24-26, 2003.
 56. 廣瀬拓司、中村 洋、中村耕三、西岡久寿樹、中島利博: 転写統合装置CBPに結合する軟骨細胞内因子の探索; 細胞周期調節蛋白p34のCREB系転写への影響 第47回日本リウマチ学会総会. 東京(京王プラザホテル) 4/24-26, 2003.
 57. 千葉純司、金子勝一、村田三奈子、野口昌彦、鈴木裕孝、井上靖雄、井上和彦、西岡久寿樹、齋藤知行: OA 膝関節水腫に対するプシラミンの有効性について 第47回日本リウマチ学会総会. 東京(京王プラザホテル) 4/24-26, 2003.
 58. 田中道明、中村 洋、増子佳世、加藤智啓、西岡久寿樹: ヒト軟骨細胞に対するヒアルロン酸の異化抑制効果と分子量について 第47回日本リウマチ学会総会. 東京(京王プラザホテル) 4/24-26, 2003.
 59. 増子佳世、加藤智啓、中村 洋、西岡久寿樹: 免疫学的機序を介する軟骨細胞の変性過程について 第47回日本リウマチ学会総会. 東京(京王プラザホテル) 4/24-26, 2003.
 60. 伊藤恵子、長谷英徳、早乙女絃一、西岡久寿樹、小端哲二: 関節リウマチ(RA)滑膜細胞のFas依存性アポトーシス誘導におけるp53の

関与 第 47 回日本リウマチ学会総会. 東京
(京王プラザホテル) 4/24-26, 2003.

61. Odani N, Takai M, Aono H, Sasano M, Shimomura K, Hongo K, Nishioka K.: Effects of bucillamine on apoptosis in cultured chondrocytes. 第 47 回日本リウマチ学会総会. 東京 (京王プラザホテル) 4/24-26, 2003.
62. Masuko-Hongo K, Nishioka K.: Regulation of microsomal prostaglandin E synthase (mPGES) by IL-1 in human chondrocytes. 第 47 回日本リウマチ学会総会. 東京 (京王プラザホテル) 4/24-26, 2003.
63. Kato T, Dai SM, Matsui T, Suzuki-Kurokawa M, Ooka S, Nishioka K.: Autoantibodies (autoAbs) to receptor-activator of NF-kB (RANK). 第 47 回日本リウマチ学会総会. 東京 (京王プラザホテル) 4/24-26, 2003.
64. Yudoh K, Dai SM, Matsuno H, Nishioka K.: Proinflammatory substance IL-18 directly stimulates T-cell mediated osteoclastogenesis through the up-regulation of RANKL and soluble RANKL (sRANKL) in T cells. 第 47 回日本リウマチ学会総会. 東京 (京王プラザホテル) 4/24-26, 2003.
65. Yudoh K, Dai SM, Matsuno H, Nishioka K.: Cell-cell interactions that regulate synovial inflammation in arthritis: Interactions between T cells and synovial cells. 第 47 回日本リウマチ学会総会. 東京 (京王プラザホテル) 4/24-26, 2003.
66. 西岡久寿樹、丹羽雄哉、落合直之、住田孝之 (パネリスト) : 今世紀、リウマチ医療はこう変わる 茨城リウマチフォーラム. つくば国際会議場 2/9, 2003.
67. 西岡久寿樹: R A 薬物療法の現状と展望 -DMARDs VS 生物製剤- 第 2 回徳島リウマチフォーラム. ホテルクレメント徳島 1/24, 2003.
68. 西岡久寿樹: ポストゲノムにおける難治性疾患の征圧～プロテオームファクトリーに基づく戦略的研究 ハイテク・リサーチ・センターフォーラム 2003. 聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター 1/21, 2003.
69. 西岡久寿樹: 軟骨破壊の分子機構とその制御 第 2 回 Biomatrix Forum 研究発表会. パレスホテル (東京) 1/18, 2003.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 (特許出願中)

- 1) 出願日: 平成15年3月18日
発明の名称: 変形性関節症の検定方法
発明者: 西岡久寿樹、加藤智啓
特許出願公開番号: 未定

公開日: 未定

- 2) 出願日: 平成15年4月21日
発明の名称: 血管炎抗原ペプチドと血管炎診断方法
発明者: 西岡久寿樹、尾崎承一、加藤智啓、唐沢里江
特許出願公開番号: 未定
公開日: 未定

2. 実用新案登録
特にありません。

3. その他
特にありません。

発生工学手法によるリウマチ治療薬の開発

岩倉洋一郎

東京大学医科学研究所ヒト疾患モデル研究センター教授

研究要旨

われわれは独自に開発した2つの関節リウマチモデルを用いて関節炎の発症には IL-1 が重要な役割を果たしていることを明らかにしてきた。最近、IL-1 レセプターアンタゴニスト(IL-1Ra)を欠損させ、過剰の IL-1 シグナルが入るようにしたマウスで、IL-17 の産生が亢進することを見だし、IL-1 の下流で IL-17 が機能していることが示唆された。そこで IL-1Ra 欠損マウスの IL-17 を欠損させたところ、関節炎の発症が完全に阻止されることが分かった。同様の抑制効果はコラーゲン誘導関節炎に於いても認められた。これらの結果は、IL-17 の阻害剤が抗リウマチ薬の有力な候補となることを示すものである。

A. 研究目的

我々はこれまでに HTLV-I の *tax* 遺伝子を導入したトランスジェニックマウス(HTLV-I-Tg マウス)、および IL-1Ra 欠損(KO)マウスを作製し、これらのマウスが共に自己免疫性の関節炎を自然発症することを見いだした。これまでの解析から、これらのマウスの関節炎の発症にはT細胞に依存した自己免疫が関与することを明らかにするとともに、HTLV-I-Tg の場合は IL-1 や IL-6 などのサイトカインを欠損させると発症が抑制され、一方、IL-1Ra-KO マウスの場合は TNF α を欠損させることにより、発症を抑制できることを示した。これらの事実は、これらのサイトカインの機能制御が、関節リウマチのコントロールにつながることを示唆すると共に、病因によりサイトカイン依存性が異なることを示した。本年度はこれら2種類の関節リウマチモデルを用い、それらのサイトカイン依存性が異なる理由を明らかにするため、マイクロアレイを用い、関節での発現遺伝子の網羅的解析を行った。また、IL-17 は活性化 CD4 T細胞の産生する炎症性サイトカインの一つで、種々の炎症性サイトカインやケモカインの産生を誘導することが知られているが、我々はこのサイトカインの発現が IL-1Ra-KO マウスで強く亢進していることを見いだした。このサイトカインは関節リウマチ患者の関節でも発現が亢進しており、発症との関連が疑われているが、これまでその役割は知られてい

ない。そこで、IL-17-KO マウスを作製し、関節炎発症に於ける役割を検討した。

B. 研究方法

HTLV-I-Tg マウス、IL-1Ra-KO マウスは我々が作製したものをを用いた (Iwakura et al., *Science*, 1991; Horai et al., *J. Exp. Med.*, 2000)。いずれのマウスも BALB/c マウスに8世代以上戻し交配し、実験に供した。また、IL-17-KO マウスはエクソン 1, 2 を *neo* 遺伝子と置換して作製した (Nakae et al., *Immunity*, 2002)。コラーゲン誘導関節炎は chicken 2 型コラーゲンをフロイントの完全アジュバンドと共に尾の根本に免疫し、21 日後に再び免疫することにより誘導した。遺伝子発現は関節より mRNA を調製し、アフィメトリックス社の GeneChip により解析した。

C. 研究結果

1. IL-1RaKO マウスと IL-17-KO マウスとを掛け合わせ、IL-17 欠損 IL-1Ra-KO マウスを作製したところ、関節炎の発症が完全に抑制されることがわかった (Nakae et al., *PNAS*, 2003)。このほか、HTLV-I-Tg 関節炎やコラーゲン誘導関節炎も抑制されることを示した (Nakae et al., *J. Imm.*, 2003)。又、この時、IL-17 はT細胞のプライミングに必要であることを示した。これらの結果から、IL-17 は自己免疫性関

筋炎の発症にきわめて重要な役割を果たしていることがわかった。これらの結果は、IL-17 が治療のターゲットとして有望であることを示すものである。

2. マイクロアレイ解析の結果、HTLV-I-Tg、あるいは IL-1Ra-KO マウスの何れかで発現変動の認められた遺伝子は 14000 遺伝子中 1200 であった。このうち、共通に発現亢進が見られたものが、200 あり、このうち 30 遺伝子は新規遺伝子であった。共通に発現亢進しているものは主として炎症病態像の形成に関与しているものと考えられる。現在、抗原提示に関与すると考えられる遺伝子についてノックアウトマウスを作製し、機能解析を始めている。病態形成に於ける役割が明らかになれば、当該遺伝子をターゲットとした治療が考えられる。
3. 一方、どちらかのモデルで特異的に発現している遺伝子については、これらのモデルのサイトカイン依存性に関与しているものと考えられ、現在バイオインフォマティクスの手法により、解析を進めている。この結果、原因遺伝子を明らかにすることができれば、予め患者のサイトカイン依存性を予測することができ、抗 TNF 治療や抗 IL-6R 治療に対する有効性を向上させることが期待できる。

D. 考察・結論

関節炎発症に IL-17 が関与する可能性は指摘されていたが、これまではっきりとした証拠は示されていなかった。今回、我々は IL-17-KO マウスを作製し、IL-1Ra-KO 関節炎自然発症モデル、および 2 型コラーゲン誘導関節炎モデルを用いて、IL-17 が自己免疫の発症に深く関与しており、IL-17 を欠損させることによって、発症を阻止できることを示した。この結果は IL-17 が関節リウマチ治療のターゲットとして、きわめて有望であることを示している。

さらに、我々が開発した独自のモデルをマイクロアレイで解析することにより、病態形成に関与する可能性のある遺伝子を多数同定した。現在その生理的、病理的役割を解析しており、関節リウマチの新たな治療ターゲットが見つかる可能性が高い。

E. 研究発表

Wu, X., Yoshida, A., Sasano, T., Iwakura, Y., and Endo, Y. Histamine production via mast cell-independent induction of histidine decarboxylase in response to

lipopolysaccharide and interleukin-1. *Int. Immunopharmacology*, in press.

Timoshanko, J. R., Kitching, R. A., Iwakura, Y., Holdsworth, S., R., and Tipping, P. G. Contributions of IL-1 β and IL-1 α to crescentic glomerulonephritis in mice. *Am. J. Physiol.*, in press.

Timoshanko, J. R., Kitching, A. R., Iwakura, Y., Holdsworth, S. R., and Tipping, P. G. Leukocyte derived IL-1 β interact with renal IL-1 receptor I to promote renal TNF and glomerular injury in murine crescentic glomerulonephritis. *Am. J. Physiol.*, in press.

Kobari, Y., Misaki, Y., Setoguchi, K., Zhao, W., Komagata, Y., Kawahata, K., Iwakura, Y., and Yamamoto, K. T cells accumulating in the inflamed joints of a spontaneous murine model of rheumatoid arthritis become restricted to common clonotypes during disease progression. *Int. Immunol.*, **16**, 131-138 (2004).

Ishida, Y., Kondo, T., Takayasu, T., Iwakura, Y., and Mukaida, N. The essential involvement of cross-talk between IFN- γ and TGF- β in the skin wound-healing process. *J. Immunol.*, **172**, 1848-1855 (2004).

Ishida, Y., Maegawa, T., Kondo, T., Kimura, A., Iwakura, Y., Nakamura, S., and Mukaida, N. Essential involvement of IFN- γ in Clostridium difficile toxin A-induced enteritis. *J. Immunol.*, **172**, 3018-3025 (2004).

Ishihara, K., Sawa, S. I., Ikushima, H., Hirota, S., Atsumi, T., Kamimura, D., Park, S. J., Murakami, M., Kitamura, Y., Iwakura, Y., and Hirano, T. The point mutation of tyrosine 759 of the IL-6 family cytokine receptor gp130 synergizes with HTLV-1 pX in promoting rheumatoid arthritis-like arthritis. *Int. Immunol.*, **16**, 455-465 (2004).

Nakae, S., Komiyama, Y., Narumi, S., Sudo, K., Horai, R., Tagawa, Y., Sekikawa, K., Matsushima, K., Asano, M., and Iwakura, Y. IL-1-induced TNF α elicits inflammatory cell infiltration in the skin by inducing interferon- γ -inducible protein-10 in the elicitation phase of contact hypersensitivity response. *Int. Immunol.*, **15**, 251-260 (2003).

Iwakura, Y. Autoimmune chronic inflammatory arthropathy in mice transgenic for the HTLV-I *tax* gene. In "Two decades of adult T-cell leukemia and HTLV-I research", (eds. K. Sugamura, R. Uchiyama, M. Matsuoka, and M. Kannagi), *Gann Monograph on Cancer Research*, **50**, Japan Scientific Societies Press and Karger, Tokyo, pp.

- 197-218 (2003).
- Nakae, S., Horai, R., Komiyama, Y., Nambu, A., Asano, M., Nakane, A., and Iwakura, Y. The role of IL-1 in the immune system. In "Cytokine Knockouts", (ed. G Fantuzzi), Humana Press, Totowa, NJ, pp. 95-109 (2003).
- Tanaka, J., Ishida, T., Choi, B.-I., Watanabe, T., Yasuda, J., and Iwakura, Y. Latent HIV-1 reactivation in transgenic mice requires cell cycle-dependent demethylation of CREB/ATF sites in the LTR. *AIDS*, **17**, 165-175 (2003).
- Sashinami, H., Nakane, A., Iwakura, Y., and Sasaki, M. Effective induction of acquired resistance to *Listeria monocytogenes* by immunizing mice with *in vivo*-infected dendritic cells. *Infect. Immun.*, **71**, 117-125 (2003).
- Nakae, S., Komiyama, K., Yokoyama, H., Nambu, A., Umeda, M., Iwase, M., Homma, I., Sudo, K., Horai, R., Asano, M. and Iwakura, Y. Interleukin-1 is required for allergen-specific Th2 cell activation and the development of airway hypersensitivity response. *Int. Immunol.*, **15**, 483-490 (2003).
- Voronov, E., Shouval, D. S., Krelin, Y., Cagnano, E., Benharroch, D., Iwakura, Y., Dinarello, C. A., and Apte, R. N. Interleukin 1 is required for tumor invasiveness and angiogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 2645-2650 (2003).
- Kirii, H., Niwa, T., Yamada, Y., Wada, H., Saito, K., Iwakura, Y., Asano, M., Moriwaki, H., and Seshima, M. Lack of interleukin-1 β decreases the severity of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **23**, 656-660 (2003).
- Nakae, S., Saijo, S., Horai, R., Sudo, K., Mori, S., and Iwakura, Y. IL-17 production from activated T cells is required for the spontaneous development of destructive arthritis in mice deficient in IL-1 receptor antagonist. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 5986-5990 (2003).
- Asano, M., Nakae, S., Kotani, N., Shirafuji, N., Nambu, A., Hashimoto, N., Kawashima, H., Hirose, M., Miyasaka, M., Takasaki, S., and Iwakura, Y. Impaired selectin ligand biosynthesis and reduced inflammatory responses in β -1,4-galactosyltransferase-I- deficient mice. *Blood*, **102**, 1678-1685 (2003).
- Wheeler, R. D., Brough, D., Le Feuvre, R. A., Takeda, K., Iwakura, Y., Luheshi, G. N., Rothwell, N. J. Interleukin-18 induces expression and release of cytokines from murine glial cells: interactions with interleukin-1 β . *J. Neurochem.*, **85**, 1412-1420 (2003).
- Isoda, K., Shiigai, M., Ishigami, N., Matsuki, T., Horai, R., Nishikawa, K., Kusuhara, M., Nishida, Y., Iwakura, Y., Ohsuzu, F. Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist promotes neointimal formation after injury. *Circulation*, **108**, 516-518 (2003).
- Matsuki, T., Horai, R., Sudo, K., and Iwakura, Y. IL-1 plays an important role in lipid metabolism by regulating insulin levels under physiological conditions. *J. Exp. Med.*, **198**, 877-888 (2003).
- Miyake-Nishijima, R., Iwata, S., Saijo, S., Kobayashi, H., Kobayashi, S., Souta-Kuribara, A., Hosono, O., Kawasaki, H., Tanaka, H., Ikeda, E., Okada, Y., Iwakura, Y., and Morimoto, C. Role of Crk-associated substrate lymphocyte type in the pathophysiology of rheumatoid arthritis in *tax* transgenic mice and in humans. *Arthritis Rheum.*, **48**, 1890-1900 (2003).
- Kariyone, A., Tamura, T., Kano, H., Iwakura, Y., Takeda, K., Akira, S., and Takatsu, K. Immunogenicity of peptide-25 of Ag85B in Th1 development: role of IFN- γ . *Int. Immunol.*, **15**, 1183-1194 (2003).
- Nakae, S., Nambu, A., Sudo, K., and Iwakura, Y. Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17-deficient mice. *J. Immunol.*, **171**, 6173-6177 (2003).
- Ohtaki H, Takaki A, Yin L, Dohi K, Nakamachi T, Matsunaga M, Horai R, Asano M, Iwakura Y, Shioda S. Suppression of oxidative stress after transient focal ischemia in interleukin-1 knock out mice. *Acta Neurochir, Suppl.*, **86**, 191-194 (2003).
- Ono, Y., Ogihara, Y., Saijo, S., Iwakura, Y., and Inoue, M. Evaluation of Kampo medicines used to treat rheumatoid arthritis in collagen-induced arthritis and pX transgenic mice. *Mod. Rheumatol.*, **13**, 50-56 (2003).
- Yokoyama, H., Yasuda, J., Okamoto, H., and Iwakura, Y. Pathological changes of renal epithelial cells in mice transgenic for the TT virus ORF1 gene. *J. Gen. Virol.*, (2002) **83**, 141-150
- Desaki, M., Sugawara, I., Iwakura, Y., Yamamoto, K., and Takizawa, H. Role of interferon-gamma in the development of murine bronchus-associated lymphoid tissues induced by silica *in vivo*. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, (2002) **185**, 1-7
- Yoshida, M., Shirai, Y., Watanabe, T., Yamori, M., Iwakura,

- Y., Chiba T., Kita, T., and Wakatsuki, Y. Differential localization of colitogenic Th1 and Th2 cells monospecific to a microflora-associated antigen in mice. *Gastroenterology*. (2002) **123**, 1949-1961
- Oguri, S., Motegi, K., Iwakura, Y., and Endo, Y. Primary role of interleukin-1 α and Interleukin-1 β in lipopolysaccharide-induced hypoglycemia in mice. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, (2002) **9**, 1307-1312
- Kakuta, S., Shibata, S., and Iwakura, Y. Genomic structure of the mouse 2', 5'-oligoadenylate synthetase gene family. *J. Interferon Cytokine Res.*, (2002) **22**, 981-993
- Sakamaki, K., Inoue, T., Asano, M., Sudo, K., Kazama, H., Sakagami, J., Sakata, S., Ozaki, M., Nakamura, S., Toyokuni, S., Osumi, N., Iwakura, Y. and Yonehara, S. *Ex vivo* whole-embryo culture of caspase-8-deficient embryos normalize their aberrant phenotypes in the developing neural tube and heart. *Cell Death Differ.*, (2002) **11**, 1196-1206.
- Nakae, S., Komiyama, Y., Nambu, A., Sudo, K., Iwase, M., Homma, I., Sekikawa, K., Asano, M., and Iwakura, Y. Antigen-specific T cell sensitization is impaired in IL-17-deficient mice, resulting in the suppression of allergic cellular and humoral responses. *Immunity*, (2002) **17**, 375-387
- Iwakura, Y. Roles of IL-1 in the development of rheumatoid arthritis: Consideration from mouse models. *Cytokine Growth Factor Rev.*, (2002) **13**, 341-355
- Mizuki, M., Nakane, A., Sekikawa, K., Tagawa, Y.-I., Iwakura, Y. Comparison of host resistance to primary and secondary *Listeria monocytogenes* infections in mice by intranasal and intravenous routes. *Infect. Immun.*, (2002) **70**, 4805-4811
- Ishida, Y., Kondo, T., Ohshima, T., Fujiwara, H., Iwakura, Y., and Mukaida, N. A pivotal involvement of IFN- γ in the pathogenesis of acetaminophen-induced acute liver injury. *EASEB J.*, (2002) **16**, 1227-1236
- Konishi, H., Tsutsui, H., Murakami, T., Yumikura-Futatsugi, S., Yamanaka, K., Tanaka, M., Iwakura, Y., Suzuki, N., Fuchs, E. V., Takeda, K., Akira, S., Nakanishi, K., and Mizutani, H. IL-18 contributes to the spontaneous development of atopic dermatitis-like inflammatory skin lesion independently of IgE/stat6 under specific pathogen-free conditions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, (2002) **99**, 11340-11345
- Nagai, Y., Akashi, S., Nagafuku, M., Ogata, M., Iwakura, Y., Akira, S., Kitamura, T., Kosugi, A., Kimoto, M., and Miyake, K. Essential role of MD-2 in LPS responsiveness and TLR4 distribution. *Nat. Immunol.*, (2002) **3**, 667-672
- Yamamoto, S., Oka, S., Inoue, M., Shimuta, M., Manabe, T., Takahashi, H., Miyamoto, M., Asano, M., Sakagami, J., Sudo, K., Iwakura, Y., and Kawasaki, T. Mice deficient in nervous system-specific carbohydrate epitope HNK-1 exhibit impaired synaptic plasticity and spatial learning. *J. Biol. Chem.*, (2002) **277**, 27227-27231
- Asahi, Y., Yoshikawa, T., Watanabe, I., Iwasaki, T., Hasegawa, H., Sato, Y., Shimada, S., Nanno, M., Matsuoka, Y., Ohwaki, M., Iwakura, Y., Suzuki, Y., Aizawa, C., Sata, T., Kurata, T. and Tamura, S. Protection against influenza virus infection in polymeric Ig receptor knockout mice immunized intranasally with adjuvant-combined vaccines. *J. Immunol.*, (2002) **168**, 2930-2938
- Nagai, Y., Shimazu, R., Ogata, H., Akashi, S., Sudo, K., Yamasaki, H., Hayashi, S., Iwakura, Y., Kimoto, M., and Miyake, K. Requirement for MD-1 in cell surface expression of RP105/CD180 and B-cell responsiveness to lipopolysaccharide. *Blood*. (2002) **99**, 1699-1705
- Kakuta, S., Tagawa, Y., Shibata, S., Nanno, M., and Iwakura, Y. Inhibition of B16 melanoma experimental metastasis by interferon- γ through direct inhibition of cell proliferation and activation of anti-tumor host mechanisms. *Immunology*, (2002) **105**, 92-100
- Saijo, S., Asano, M., Horai, R., Yamamoto, H., and Iwakura, Y. Suppression of autoimmune arthritis in IL-1-deficient mice in which T cell activation is impaired due to low levels of CD40L and OX40 expression on T cells. *Arth. Rheum.*, (2002) **46**, 533-544
- Takeda, K., Hayakawa, Y., Smyth, M. J., Kayagaki, N., Yamaguchi, N., Kakuta, S., Iwakura, Y., Yagita, H., and Okumura, K. Involvement of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in surveillance of tumor metastasis by liver natural killer cells. *Nature Medicine*, **7**, 94-100 (2001).
- Seino, K., Fukao, K., Muramoto, K., Yanagisawa, K., Takada, Y., Kakuta, S., Iwakura, Y., Van Kaer, L., Takeda, K., Nakayama, T., Taniguchi, M., Bashuda, H., Yagita, H., and Okumura, K. Requirement for NKT cells in the

- induction of allograft tolerance. *Proc. Natl. Acad. U. S. A.*, **98**, 2577-2581 (2001).
- Yoneto, T., Waki, S., Takai, T., Tagawa, Y., Iwakura, Y., Mizuguchi, J., Nariuchi, H., and Yoshimoto, T. A critical role of Fc receptor-mediated antibody-dependent phagocytosis in the host resistance to blood-stage *Plasmodium berghei* XAT infection. *J. Immunol.*, **166**, 6236-6241 (2001).
- Hayakawa, Y., Takeda, K., Yagita, H., Kakuta, S., Iwakura, Y., Van Kaer, L., Saiki, I., and Okumura, K. Critical contribution of IFN- γ and NK cells, but not perforin-mediated cytotoxicity, to anti-metastatic effect of α -galactosylceramide. *Eur J Immunol.*, **31**, 1720-1727 (2001).
- Shibata, S., Kakuta, S., Hamada, K., Sokawa, Y., and Iwakura, Y. Cloning of a novel 2', 5'-oligoadenylate synthetase-like molecule, Oasl5 in mice. *Gene*, **271**, 261-271 (2001).
- Nakae, S., Asano, M., Horai, R., Sakaguchi, N., and Iwakura, Y. IL-1 enhances T cell-dependent antibody production through induction of CD40L and OX40 on T cells. *J. Immunol.*, **167**, 90-97 (2001).
- Yasuda, J., Miyao, T., Kamata, M., Aida, Y., and Iwakura, Y. T cell apoptosis causes peripheral T cell depletion in mice transgenic for the HIV-1 *vpr*. *Virology*, **285**, 181-192 (2001).
- Boutin, H., LeFeuvre, R. A., Horai, R., Asano, M., Iwakura, Y., and Rothwell, N. Role of IL-1 α and IL-1 β in ischaemic brain damage. *J. Neuroscience*, **21**, 5528-5534 (2001).
- Sato, M., Chamoto, K., Tsuji, T., Iwakura, Y., Togashi, Y., Koda, T., and Nishimura, T. Th1 cytokine-conditioned bone marrow-derived dendritic cells can bypass the requirement for Th functions during the generation of CD8(+) CTL. *J. Immunol.*, **167**, 3687-3691 (2001).
- Dal, J. H., Iwatani, Y., Ishida, T., Terunuma, H., Kasai, H., Iwakura, Y., Fujiwara, H., and Ito, M. Glycyrrhizin enhances interleukin-12 production in peritoneal macrophage. *Immunology*, **103**, 235-243 (2001).
- Le Feuvre, R. A., Brough, D., Iwakura, Y., Takeda, K., Rothwell, N. J. Priming of macrophages with LPS potentiates P2X7 mediated cell death via a caspase-1 dependent mechanism, independently of cytokine production. *J. Biol. Chem.*, **277**, 3210-3218 (2001).
- Nakae, S., Naruse-Nakajima, C., Sudo, K., Horai, R., Asano, M., and Iwakura, Y. IL-1 α , but not IL-1 β , is required for contact-allergen-specific T cell activation during the sensitization phase in contact hypersensitivity. *Int. Immunol.*, **13**, 1471-1478 (2001).
- Nakae, S., Asano, M., Horai, R., and Iwakura, Y. Interleukin-1 β , but not interleukin-1 α , is required for T cell-dependent antibody production. *Immunology*, **104**, 402-409 (2001).

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
関節リウマチの先端的治療に関する研究班
分担研究報告書

関節リウマチにおける生物製剤治療に関する研究

分担研究者：尾崎 承一 聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科 教授
研究協力者：岡 寛 聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科 講師

研究要旨：平成 15 年度に関節リウマチの新規の生物学的製剤として認可されたレンリキシマブ(レミケード)の治療において、臨床パスに基づき 10 例の治療を実践した。また治療対象者の全例に治療前後の遺伝子発現と血清蛋白変動の網羅的解析を行なった。

A. 研究目的

本邦で関節リウマチに対する生物製剤としてインフリキシマブ(レミケード)が最初に認可された。その治療に際して、症例の厳密な選択と安全な治療を行なうため、昨年度に作成した一時入院の臨床パスを実践し、その妥当性を検討する。

B. 研究方法

昨年度に本研究班で作成したレミケードの初回入院治療の臨床パス(7 日間)(図 1)と 2 回目、3 回目の入院治療のパス(4 日間)(図2)に基づいて 10 例の関節リウマチ患者の治療を行った。

本邦で特に問題となる陳旧性肺結核の有無の判定には、胸部 X 線とツベルクリン反応だけでなく、全例に胸部の高分解能 CT (HRCT)を行って評価した。(倫理面への配慮)

本治療における詳細な予診表と治療同意書を作成し、さらに平易な文章とイラストで書かれた説明文と各患者に治療日記を配布し、治療に対する理解を深めた。

C. 研究結果

当科で作成された臨床パス(図 1)に基づいて活動性の関節リウマチ 10 例がレミケードの治療を受けた(表1)。10 例の平均年齢は 52.3 歳で関節リウマチの治療として平均の投与量としてメソトレキセート 11.4mg/週および PSL 7.5mg/日の併用下で行なわれた。陳旧性肺結核を有する 3 例、陳旧性肺結核が否定できない 2 例の合計 5 例についてイソジアニド (INH) 300mg/日の予防内服をレミケード治療に 1 ヶ月先行させて行なった。

その結果、表 2 に示すように 10 例全例が ACR50% 以上の改善を認めた。1 例(症例 3)がレミケード投与後 1 週で単純ヘルペス感染症を併発したが、抗ヘルペスウイルス剤にて完治した。また、1 例(症例 10)がレミケード投与後に白血球減少(顆粒球減少)と好酸球増多が出現し、治療を中止した。また、1 例が初回レミケード治療後に胸部 CT 像から陳旧性肺結核が

疑われINH内服を開始した。しかし、INH 内服後に発疹が出現し、レミケード治療を中止した。臨床パスのバリエーションとして、症例 3 の治療の遅れと症例 10 の INH 予防内服の遅延が起こった。

末梢血単核球の遺伝子発現の解析では、治療前後の 7 ペアの解析を行い、結果の検討を進めている。

D. 考察

外来で胸部 X 線、ツベルクリン反応、胸部 CT を行なうことにより 7~8 日間の入院パスで可能であった。レミケードの効果は初回の投与後 5~7 日で発現するため、効果発現と副作用の発現の両面から入院管理のパスは有用であった。陳旧性肺結核の判定には意見の相違もあり、第 3 者(呼吸器内科または放射線科)の医師の判定が有効と考えられた。INH の内服によって結核の発症の抑制が可能と考えられた。治療の関連遺伝子の解析には、今後の症例の蓄積が不可欠である。

E. 結論

関節リウマチの 10 例に対してレミケードの臨床パスを実践した。その結果、投与中、投与後の重大な問題を生じず、安全に治療を行なうことができ、本剤による治療の直接的中止は 1 例のみであった。

F. 健康危険情報

結核に対する厳密な投与前の陳旧性肺結核の検索と、INH の予防内服を実践しているため、本剤投与後の結核の発症は、本邦における市販後調査の結果、約 2500 例中の 1 例と極めて低くなっている。

G. 研究発表

1. 論文発表

I. 英文原著論文

1. Kawabata D., Tanaka M., Fujita T., Umehara H., Fujita Y., Yoshifuji H., Mimori T. and Ozaki S.: Ameliorative effects of follistatin-related protein/TSC-36 on joint inflammation in a mouse

- model of arthritides. *Arthritis Rheum.* 50 (2) : 660-668, 2004.
2. Tanaka M., Ozaki S., Kawabata D., Kishimura M., Osakada F., Okubo M., Murakami M., Nakao K. and Mimori T. : Potential preventive effects of follistatin-related protein / TSC-36 on joint destruction and antagonistic modulation of its autoantibodies in rheumatoid arthritis. *Int. Immunol.* 15(1):71-77, 2003.
 3. Akamizu T., Ozaki S., Hiratani H., Uesugi H., Sobagima J., Hataya Y., Kanamoto N., Saijo M., Hattori Y., Moriyama K., Ohmori K and Nakao K.: Drug-induced neutropenia associated with anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA): possible involvement of complement in granulocyte cytotoxicity. *Clin Exp Immunol* 127: 92-98, 2002.
 4. Fujita Y., Murakami M., Ogawa Y., Masuzaki H., Tanaka M., Ozaki S., Nakao K and Mimori T.: Leptin inhibits stress-induced apoptosis of T lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 128: 21-26, 2002.
 5. Fida S., Myers A.M., Whittingham S., Rowley J.M., Ozaki S., and Mackay R.I.: Autoantibodies to the transcriptional factor SOX13 in primary biliary cirrhosis compared with other diseases. *J. Autoimmun.* 19:251-257, 2002.
 6. Okazaki T., Ozaki S., Nagaoka T., Kozuki, M., Sumita S., Tanaka M., Osakada F., Kishimura M., Kakutani T. and Nakao K.: Antigen-specific Th1 cell as direct effectors of Propionibacterium acnes-primed lipopolysaccharide-induced hepatic injury. *Int. Immunol.* 13 (5): 607-613, 2001.
- II. 邦文著書
1. 尾崎承一：治療学：(免疫療法)。「内科学」(杉本恒明、小俣政男、水野美邦、総編集)朝倉書店(東京)、P 240-243, 2003.
 2. 尾崎承一：結節性多発動脈炎。「新・膠原病診断と治療の最新ポイント 皮膚から内臓へ」(竹原和彦、桑名正隆、宮地良樹編)診断と治療社(東京)、PP・100-105, 2002.
 3. 尾崎承一：ANCA と血管炎。「新・膠原病診断と治療の最新ポイント 皮膚から内臓へ」(竹原和彦、桑名正隆、宮地良樹編)診断と治療社(東京)、PP・216-219, 2002.
 4. 尾崎承一：血管炎症候群の診断と病態把握：免疫血清学的検査。「血管炎」(長澤俊彦監修・橋本博史編集)、朝倉書店(東京)、PP・113-118, 2001.
 5. 尾崎承一：慢性関節リウマチ。「知っておきたい骨・関節疾患の新たな診療」(西岡久寿樹監修)真興交易(東京)、PP・46-73, 2001.
2. 学会発表
- I. 国際学会(一般演題)
1. Ozaki S., Karasawa R., Ooka S., Sekine T., Nishimura H., Mitsui K., Nukina N., Nishioka K. and Kato T.: Novel Autoantigen for Anti-Endothelial Cell Antibodies (AECA) Identified by Proteomic Surveillance. 11th International Vasculitis and ANCA Workshop. Kidney & Blood Pressure Research. 2003.10., Prague, Czech Republic.
 2. Yamasaki Y., Yamada H., Okubo M., Yamasaki M., Azuma K., Ogawa H. and Ozaki S.: Major organ involvement and long term survival in 16 patients with amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis: An 18-year experience. The 67th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2003.10., Orlando, Florida, U.S.A.
 3. Azuma K., Yamasaki Y., Ogawa H., Yamasaki M., Okubo M., Yamada H. and Ozaki S.: Immunosuppressive agents for the treatment of interstitial pneumonia associated with amyopathic dermatomyositis and polymyositis: Prognostic factors of the clinical outcome. The 67th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2003.10., Orlando, Florida, U.S.A.
 4. Karasawa Rie., Sekine T., Ooka S., Nishimura H., Nukina N., Mitsui K., Ozaki S., Nishioka K. and Kato T.: Targets of anti-endothelial cell antibodies in patients with systemic vasculitis: Identification by the proteomic approach. The 67th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2003.10., Orlando, Florida, U.S.A.
 5. Fujita Y., Fujii T., Ozaki S and Mimori T: isolation of CD4+abTh1 clones that reactive with vascular smooth muscle antigens and induce Pulmonary vasculitis In MRL/Mp-Fas+/+Mice. The 66th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2002., New Orleans, Louisiana, U.S.A.
 6. Kawabata D., Tanaka M., Fujita T., Umehara H., Mimori T and Ozaki S: Ameliorative effects of follistatin-related protein on joint inflammation in arthritis model mice. The 66th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2002, New Orleans, Louisiana, U.S.A.
 7. Yamasaki Y., Yamada H., Ohkubo M., Yamasaki M., Hama N. and Ozaki S: Stimulation of PGE2 receptor subtype, EP4, regulates progression of interstitial lung disease. The 66th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2002, New Orleans, Louisiana, U.S.A.
 8. Yamasaki M., Yamada H., Yamasaki Y., Ohkubo M., Tomohiko Yoshida., Hama N. and Ozaki S: Lung histopathological analysis is useful to predict the outcome of interstitial pneumonia in patients with polymyositis (PM) / dermatomyositis (DM). The 66th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2002, New Orleans, Louisiana,

U.S.A.

9. Tanaka M., Fujii T., Umehara H., Mimori T. and Ozaki S.: Cloning of a novel RBP1-like protein as a New Autoantigen in Rheumatoid arthritis. The 66th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2002, New Orleans, Louisiana, U.S.A.
10. Takahama H, Yamasaki E, Minami K, Hosaka E, Matsuoka A, Haga T, Kawase A, Shibata T, Shimojo S, Yamada H, Soma Y, Ozaki S and Mizoguchi M: Three Cases of sweet's syndrome with central nervous system manifestations. The 7th China-Japan Joint Meeting of Dermanology. 2002, Guangzhou, China,
11. Akaogi J., Yamada H., Azuma K., Hama N., Kikukawa T., Mori T. and Ozaki S.: Suppression of pannus formation by 15-deoxy-delta(12,14)-prostaglandin J2 is mediated through induction of apoptosis of synovial vascular endothelial cells and fibroblast-like synoviocytes. The 65th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2001, San Francisco, California, U.S.A.
12. Akaogi J., Yamada H., Hama N., Kikukawa T., Mori T., Kawai S. and Ozaki S. : Prostaglandin E2 receptor Subtype EP4 Mediated suppression of pannus formation in rheumatoid arthritis. The 65th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2001, San Francisco, California, U.S.A.
13. Yamasaki Y., Azuma K., Yamasaki M., Hama N., Yamada H. and Ozaki S.: Pulmonary fibrosis dose not progress during long-term follow-up in most of the patients with systemic sclerosis without cyclophosphamide treatment. The 65th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2001, San Francisco, California, U.S.A.
14. Yamasaki Y., Azuma K., Yamasaki M., Hama N., Yamada H. and Ozaki S.: Small airway disease as an important complication of systemic sclerosis. The 65th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2001, San Francisco, California, U.S.A.
15. Yamasaki Y., Azuma K., Yamasaki M., Hama N., Yamada H. and Ozaki S.: Lipidmicrosphere-incorporated prostaglandin E1 for the treatment of pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis. The 65th National Scientific Meeting of the American College of Rheumatology. 2001, San Francisco, California, U.S.A.

II. 国内学会 (シンポジウム)

1. 尾崎承一: ANCA 関連血管炎。「シンポジウム I 膠原病関連病態」第 54 回日本皮膚科学会中部支部学術大会。2003 年 11 月 8-9 日。大阪。
2. 岡寛、尾崎承一、西岡久寿樹: 関節リウマチ

における生物学的製剤のクリニカルパスへ診療の標準化と最適化。「シンポジウム 2: 関節リウマチの抗サイトカイン療法 展望と問題点」第 18 回日本臨床リウマチ学会総会。2003 年 10 月 2-3 日。札幌。

3. 三森経世、田中真生、村上雅朗、尾崎承一: 慢性関節リウマチの病原的自己抗体と対応抗原。「シンポジウム 13: 新しい自己抗体と臨床的意義」第 45 回日本リウマチ学会総会・学術集会。2001 年 5 月 14-16 日。東京

H. 知的財産の出願・登録状況

1. 出願取得
なし
2. 実用新案登録
なし

図1 レミケード初回治療クリニカルパス

	第1日目	第2日目	第3日目	第4日目	第5日目	第6日目	第7日目
日時	/ (火)	/ (水)	/ (木)	/ (金)	/ (土)	/ (日)	/ (月)
アウトカム (期待される結果)	<input type="checkbox"/> 治療法を理解する	<input type="checkbox"/> 治療の不安がなくなる	<input type="checkbox"/> 治療の不安がなくなる	<input type="checkbox"/> 次回の治療を受けられる	<input type="checkbox"/> 次回の治療を受けられる	<input type="checkbox"/> 次回の治療を受けられる	<input type="checkbox"/> 次回の治療を受けられる
説明/指導	<input type="checkbox"/> 入院治療計画書 <input type="checkbox"/> 入院オリエンテーション <input type="checkbox"/> 患者パスオリエンテーション <input type="checkbox"/> 教授回診 <input type="checkbox"/> 服薬指導 (薬剤師) <input type="checkbox"/> レミケード投与についての説明 (主治医) <input type="checkbox"/> 患者手帳の配布			<input type="checkbox"/> 次回レミケード投与についての説明			<input type="checkbox"/> 退院時計画書 <input type="checkbox"/> 退院時評価
検査/処置	<input type="checkbox"/> 採血/採尿 <input type="checkbox"/> ECG <input type="checkbox"/> X-P(関節) <input type="checkbox"/> 体重測定 (kg) <input type="checkbox"/> レミケード投与量 (mg) <input type="checkbox"/> 患者登録表の入手 (田辺製薬) <input type="checkbox"/> 胸部CT検査(肺内病変の有の時) <input type="checkbox"/> ACRコアセット <input type="checkbox"/> 前投与薬		<input type="checkbox"/> 採血/採尿				<input type="checkbox"/> ACRコアセット
点滴/注射		<input type="checkbox"/> ルートの確保 (両腕2ルート①レミケードルート②予備ルート) <input type="checkbox"/> ①ルート: 生食100ml点滴静注 <input type="checkbox"/> ②ルート: 生食250ml 1本レミケード () ml 注射用蒸留水 () ml 輸液ポンプにて200ml/hで点滴静注する <input type="checkbox"/> ②ルート: ソリタT3/500mlを50ml/hで点滴静注する					
内服	<input type="checkbox"/> 持参薬 <input type="checkbox"/> 経口薬 <input type="checkbox"/> 外用薬 <input type="checkbox"/> 湿布						<input type="checkbox"/> 持参薬 <input type="checkbox"/> 経口薬 <input type="checkbox"/> 外用薬 <input type="checkbox"/> 湿布
観察項目	<input type="checkbox"/> 説明の理解度 <input type="checkbox"/> 食事摂取量 <input type="checkbox"/> 入眠状況	<input type="checkbox"/> アナフィラキシー症状 <input type="checkbox"/> 頭痛、悪心、眩暈、掻痒感、倦怠感など <input type="checkbox"/> バイタルサイン測定 (直後、10分後、30分後、60分後、120分後)	<input type="checkbox"/> バイタルサイン測定 <input type="checkbox"/> 頭痛、悪心、眩暈、掻痒感、倦怠感など <input type="checkbox"/> アレルギー症状 (注射部位の変化)	<input type="checkbox"/> バイタルサイン測定 <input type="checkbox"/> 頭痛、悪心、眩暈、掻痒感、倦怠感など <input type="checkbox"/> アレルギー症状 (注射部位の変化)	<input type="checkbox"/> バイタルサイン測定	<input type="checkbox"/> バイタルサイン測定	<input type="checkbox"/> バイタルサイン測定
安静	<input type="checkbox"/> 院内フリー	<input type="checkbox"/> ベット上安静 (トイレ歩行可)	<input type="checkbox"/> 病棟内安静	<input type="checkbox"/> 院内フリー	<input type="checkbox"/> 院内フリー	<input type="checkbox"/> 外出可 <input type="checkbox"/> 院内フリー	<input type="checkbox"/> 院内フリー
清潔	<input type="checkbox"/> 入浴可	<input type="checkbox"/> 治療後シャワー可	<input type="checkbox"/> シャワー可	<input type="checkbox"/> 入浴可	<input type="checkbox"/> 入浴可	<input type="checkbox"/> 入浴可	<input type="checkbox"/> 入浴可
食事	<input type="checkbox"/> 常食	<input type="checkbox"/> 常食	<input type="checkbox"/> 常食	<input type="checkbox"/> 常食	<input type="checkbox"/> 常食	<input type="checkbox"/> 常食	<input type="checkbox"/> 常食
必要項目	<input type="checkbox"/> 問診 (結核歴、アレルギー歴) <input type="checkbox"/> 薬局へのレミケード伝票の提出 <input type="checkbox"/> レミケード登録医師の確認 <input type="checkbox"/> 輸液ポンプの準備 (1台)	<input type="checkbox"/> 救急カートの準備 <input type="checkbox"/> 承諾書の確認 <input type="checkbox"/> 問診票の確認			<input type="checkbox"/> 次回外来予約 (翌週)		
バリアンス	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (A,B,C,D,E)	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (A,B,C,D,E)	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (A,B,C,D,E)	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (A,B,C,D,E)	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (A,B,C,D,E)	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (A,B,C,D,E)	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (A,B,C,D,E)
サイン	<input type="checkbox"/> Dr. <input type="checkbox"/> Ns. 日勤 <input type="checkbox"/> Ns.夜勤	<input type="checkbox"/> Dr. <input type="checkbox"/> Ns. 日勤 <input type="checkbox"/> Ns.夜勤	<input type="checkbox"/> Dr. <input type="checkbox"/> Ns. 日勤 <input type="checkbox"/> Ns.夜勤	<input type="checkbox"/> Dr. <input type="checkbox"/> Ns. 日勤 <input type="checkbox"/> Ns.夜勤	<input type="checkbox"/> Dr. <input type="checkbox"/> Ns. 日勤 <input type="checkbox"/> Ns.夜勤	<input type="checkbox"/> Dr. <input type="checkbox"/> Ns. 日勤 <input type="checkbox"/> Ns.夜勤	<input type="checkbox"/> Dr. <input type="checkbox"/> Ns. 日勤 <input type="checkbox"/> Ns.夜勤

レミケードは、皮内反応、筋注とも不可。

図2 レミケード2週、6週投与用クリニカルパス

	第1日 / (月)	第2日 / (火)	第3日 / (水)	第4日 / (木)
日時				
アウトカム (期待される結果)	<input type="checkbox"/> 治療法を理解する	<input type="checkbox"/> 治療法を理解する <input type="checkbox"/> 治療の不安がなくなる	<input type="checkbox"/> 次回の治療を受けられる	<input type="checkbox"/> 次回の治療を受けられる
説明/指導	<input type="checkbox"/> 入院治療計画書 <input type="checkbox"/> 入院オリエンテーション <input type="checkbox"/> 患者バスオリエンテーション	<input type="checkbox"/> 服薬指導 (薬剤師) <input type="checkbox"/> レミケード投与についての説明 (医師)	<input type="checkbox"/> 次回レミケード投与についての説明	<input type="checkbox"/> 退院時計画書 <input type="checkbox"/> 退院時評価
検査/処置	<input type="checkbox"/> 採血 (抗核抗体、抗DNA抗体含む) / 採尿 <input type="checkbox"/> ECG <input type="checkbox"/> X-P (胸部/関節) <input type="checkbox"/> 体重測定 (kg) <input type="checkbox"/> レミケード量 (mg)	<input type="checkbox"/> ACRコアセット	<input type="checkbox"/> 採血/採尿	
点滴/注射		<input type="checkbox"/> ルートの確保 (両腕2ルート①レミケードルート②予備ルート) <input type="checkbox"/> ①ルート: 生食100ml点滴静注 <input type="checkbox"/> ①ルート: 生食250ml 1本レミケード () ml 注射用蒸留水 () ml 輸液ポンプにて200ml/hで点滴静注する <input type="checkbox"/> ②ルート: ソリタT3/500mlを100ml/hで点滴静注する		
内服	<input type="checkbox"/> 持参薬 <input type="checkbox"/> 睡眠薬 <input type="checkbox"/> 屯用薬 <input type="checkbox"/> 湿布			<input type="checkbox"/> 持参薬 <input type="checkbox"/> 睡眠薬 <input type="checkbox"/> 屯用薬 <input type="checkbox"/> 湿布
観察項目	<input type="checkbox"/> 説明の理解度 <input type="checkbox"/> 食事摂取 <input type="checkbox"/> 入眠状況	<input type="checkbox"/> 説明の理解度 <input type="checkbox"/> アナフィラキシー症状 <input type="checkbox"/> 頭痛、悪心、眩暈、掻痒感、倦怠感など <input type="checkbox"/> バイタルサイン測定 (直後、30分後、60分後、120分後) <input type="checkbox"/> 食事摂取量 <input type="checkbox"/> 入眠状況	<input type="checkbox"/> バイタルサイン測定 <input type="checkbox"/> 頭痛、悪心、眩暈、掻痒感、倦怠感など <input type="checkbox"/> アレルギー症状 (注射部位の変化)	<input type="checkbox"/> バイタルサイン測定 <input type="checkbox"/> 頭痛、悪心、眩暈、掻痒感、倦怠感など <input type="checkbox"/> アレルギー症状 (注射部位の変化)
安静	<input type="checkbox"/> 院内フリー	<input type="checkbox"/> ベット上安静 (トイレ歩行可)	<input type="checkbox"/> 病棟内安静	<input type="checkbox"/> 院内フリー
清潔	<input type="checkbox"/> 入浴可	<input type="checkbox"/> 治療後シャワー可	<input type="checkbox"/> シャワー可	<input type="checkbox"/> 入浴可
食事	<input type="checkbox"/> 常食	<input type="checkbox"/> 常食	<input type="checkbox"/> 常食	<input type="checkbox"/> 常食
必要項目	<input type="checkbox"/> 問診 (前回治療時の副作用) <input type="checkbox"/> 薬局へのレミケード伝票の提出 <input type="checkbox"/> 輸液ポンプの準備 (1台)	<input type="checkbox"/> 救急カートの準備 <input type="checkbox"/> 承諾書の確認 <input type="checkbox"/> 問診票の確認		<input type="checkbox"/> 次回外来予約 (翌週)
バリエーション	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (A,B,C,D,E)	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (A,B,C,D,E)	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (A,B,C,D,E)	<input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> あり (A,B,C,D,E)
サイン	<input type="checkbox"/> Dr. <input type="checkbox"/> Ns. 日勤 <input type="checkbox"/> Ns. 夜勤	<input type="checkbox"/> Dr. <input type="checkbox"/> Ns. 日勤 <input type="checkbox"/> Ns. 夜勤	<input type="checkbox"/> Dr. <input type="checkbox"/> Ns. 日勤 <input type="checkbox"/> Ns. 夜勤	<input type="checkbox"/> Dr. <input type="checkbox"/> Ns. 日勤 <input type="checkbox"/> Ns. 夜勤

レミケードは、皮内反応、筋注とも不可。

表1 インフリキシマブ (レミケード投与) 例

No.	年齢	性	RAstage	class	RA患病歴	RA治療	TB予防内服
1	21	F	III	II	3年2ヶ月	MTX 15mg/週 PSL 15mg/日	(-)
2	29	F	IV	II	2年9ヶ月	MTX 10mg/週 PSL 5mg/日	(-)
3	58	F	IV	III	15年	MTX 8 mg/週 PSL 15 mg/日	(+) 陳旧性肺結核
4	56	F	III	II	5年5ヶ月	MTX 10.5mg/週 PSL 9mg/日	(+) 陳旧性肺結核疑い
5	55	M	II	II	5年9ヶ月	MTX 25mg/週 PSL 10mg/日	(-)
6	53	F	IV	III	14年	MTX 6mg/週 PSL 5mg/日	(+) 陳旧性肺結核
7	52	F	IV	III	3年3ヶ月	MTX 15mg/週 PSL 7.5mg/日	(-)
8	60	F	IV	III	11年3ヶ月	MTX 12.5mg/週 PSL 5mg/日	(+) 陳旧性肺結核
9	74	F	IV	III	19年	MTX 6mg/週 PSL 4mg/日	(-)
10	65	F	II	II	4年4ヶ月	MTX 6 mg/週 PSL なし	(+) 陳旧性肺結核疑い
平均	52.3	F=9 M=1			8年4ヶ月	MTX(平均) 11.4mg/週 PSL (平均) 7.5mg/日	TB歴 無: 5 有: 3 疑い: 2