infliximab 3mg/kg を導入した。8 月 26 日の第 2 回投与後には両膝および足関節炎は著明に改善したが、9 月 12 日より 38 度の発熱が出現し、胸部レントゲンにて両下肺野にびまん性の淡いスリガラス陰影を認めたため、精査加療目的にて入院となった。入院時現症：両側下肺野を中心に fine crackles を聴取した以外は明らかな異常所見は認めず。検査所見：リンパ球減少(655 /μl)、低アルブミン血症(3.1 g/dl)、CRP 上昇(2.1 mg/dl)、β-D グルカン高値(1720 pg/ml)、喀痰カリニ PCR 陽性、低酸素血症(PaO_2 76Torr)、A-aDO_2 開大(18.85 Torr)を認めた。画像所見: 胸部単純レントゲン上、下肺野を中心に淡い濃度上昇を認め、胸部 CT においても、全肺野にびまん性のスリガラス影が見られた。臨床経過(図 1)：infliximab 投与後、関節炎の軽快とともに CRP の低下およびリウマトイド因子の陰性化を認めた。入院後、自覚症状、他覚所見、画像、PaO_2 の低下、喀痰 PCR 陽性、β-D グルカン高値から PCP と診断し、MTX 中止、TMP/SMX 開始、PSL 60mg/day へ増量にて、血液ガス所見・画像所見ともに速やかに改善した。また、PCP 発症時期にはリンパ球減少、低アルブミン血症が見られ、いずれも全経過中最低値を示した。

＜症例 2＞65 歳、女性。主訴：呼吸困難。既往歴：肺結核（小学生頃)、高血圧症、C 型肝炎。現病歴：40 歳代に RA と診断され、50 歳頃より PSL 内服治療開始。2000 年 9 月、両膝人工関節置換術施行後より当科にて加療開始したが、bucillamine, salazosulfapyridine 効果不十分のため、2001 年 6 月より MTX 4mg/week, PSL 7.5mg/day へ変更した。MTX 10.5mg/week まで漸増したが改善せず、2004 年 6 月 11 日より isoniazid 予防投与と共に infliximab3mg/kg を導入した。6 月 25 日第 2 回、7 月 23 日第 3 回投与施行するも、右膝、右足、両中手指節間関節炎が残存していた。2004 年 8 月上旬より労作時呼吸困難、乾性咳嗽出現し、8 月 16 日より 39 度の発熱出現し呼吸困難増悪したため、当科緊急入院となった。現症：両側下肺野を中心に fine crackles を聴取した以外は明らかな異常所見は認めず。検査所見: リンパ球減少(592 /μl)、低アルブミン血症(2.8 g/dl)、CRP 上昇(11.9 mg/dl)、β-D グルカン高値(928 pg/ml)、喀痰カリニ PCR 陽性、低酸素血症(PaO_2 74.4Torr)、A-aDO_2 の開大(39.98Torr)を認めた。画像所見: 胸部単純レントゲンでは下肺野を中心にした淡い濃度上昇に加え濃いスリガラス影が上肺野に強く見られ、胸部 CT では全肺野に渡るびまん性のスリガラス影の他に一部線状影や浸潤影も認めた。臨床経過(図 2)：infliximab の効果は不十分で関節炎の改善は軽度で CRP の減少も認めなかった。症例 1 と同様に自覚症状、他覚所見、画像、PaO2 の低下、喀痰 PCR 陽性、β-D グルカン高値から PCP と診断し、MTX 中止、PSL 60mg/day に増量、TMP/SMX を開始したが、血球減少のため pentamidine の点滴投与に変更し、症状・検査所見の改善を認めた。

2. 全例使用成績調報告例の解析

infliximab 全例使用成績調査で報告されている自験 2 例を含む PCP 7 例の特徴は、発症年齢が 52 歳から 73 歳で、infliximab 使用例の最多年齢層に一致していた。また、全例で PCP 発症は infliximab 投与 4 回目以内に見られ、PSL 5mg/day 以上を少なくとも過去 6 ヶ月以上継続して服用しており、MTX 平均投与量は 8mg/week だった。滲胞性細気管支炎が 7 例中 2 例に、PCP 発症時の末梢血リンパ球数 1000 以下が 7 例中 4 例に見られ、さらに、7 例中 4 例で infliximab 投与開始時よりもリンパ球数が減少していた。

D. 考察

infliximab全例使用成績調査で報告された自験例 2 例を含むPCP 7 例に共通する特徴として、2-4回目投与までの発症、5mg/日以上のPSL併用が認められ、7 例中2例は滲胞性細気管支炎を合併し、4 例はPCP発症時の末梢血リンパ球数は1000/μl以下だった。RA患者における海外での報告は、症例報告1例を認めるのみであり[5]、その症例もRA罹患歴が9年と長く、MTX 10mg/週を併用しており、カリニ肺炎発症時の末梢血リンパ球数は800/μlと同様な臨床的背景を示している。

MTX使用例におけるPCPはこれまで284例（死亡例49

例)(平成16年11月現在)報告されており、これらが自発報告であることを考慮すると実際のPCP発症数はこれ以上と考えられ、PCP発症に対するMTXの影響も検討する必要があると考えられる。しかし、infliximab開始2－4回目にPCPを発症したことを考慮すると、infliximab投与がPCP発症を誘発した可能性は高く、今後infliximab投与時のPCP発症危険因子の同定および予防策について検討すべきであると考える。

E. 結論

RA に対する infliximab 投与例に対して、PCP 予防策、特にどのような症例を予防投与の対象とするべきかを検討する必要がある。

【参考文献】

1) Walzer PD : Pneumocystis carinii. In Mandell GL, et al.: Principles and Practice of Infectious Disease, 5th ed. pp2781-2795, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000

2) Schneider MM, Hoepelman AI, Eeftinck Schattenkerk JK, et al.:A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. The Dutch AIDS Treatment Group. N Engl J Med. 1992, 327, 1836-41

3) Feinberg JE, Sattler FR : Pneumocystis carinii pneumonia. Cecil textbook of medicine 1877-1883.

4) Ogawa J, Harigai M, Nakamura Y et al.: Prediction of and prophylaxis against *Pneumocystis* pneumonia in patients with connective tissue diseases undergoing medium- or high-dose corticosteroids therapy. Modern rheum. 15(2): 91, 2005

5) Tai, T.L., O'Rourke, K.P., McWeeney, M., et al.: Pneumocystis carinii pneumonia following a second infusion of infliximab. Rheumatology (Oxford), 41 (8): 951, 2002.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

・Ogawa J, Harigai M, Nakamura Y et al.: Prediction of and prophylaxis against *Pneumocystis* pneumonia in patients with connective tissue diseases undergoing medium- or high-dose corticosteroids therapy. Modern Rheum. 15(2): 91, 2005

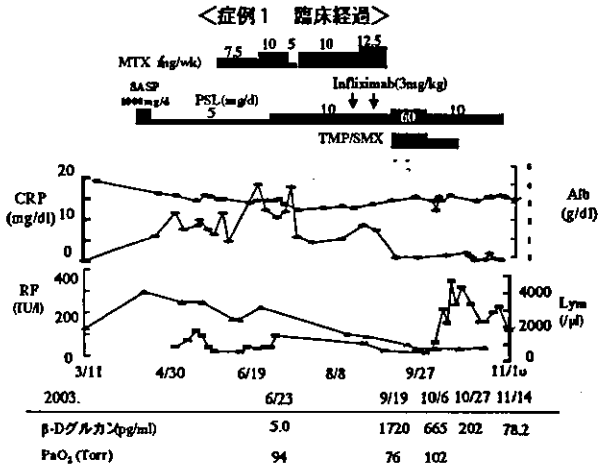
2. 学会発表

・ステロイド大量療法患者に合併する *P. carinii* 肺炎(PCP)発症における独立危険因子の同定と ST 合剤予防投与の有効性の解析. 第48回日本リウマチ学会総会, 2004年4月, 岡山

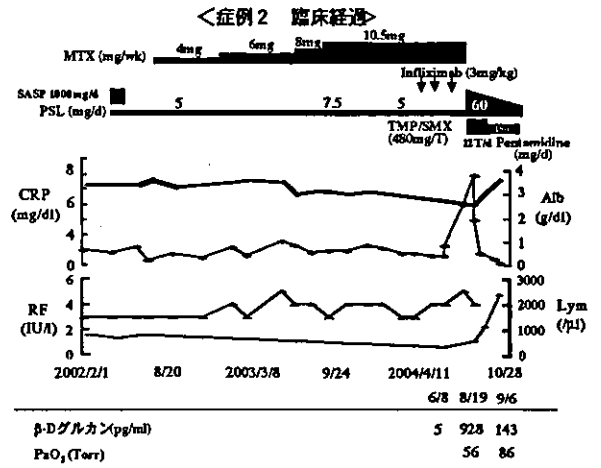
H. 知的財産権の出願・登録

なし

<図1>



<図2>



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)
分担研究報告書

RA 治療に用いられる生物製剤の医薬経済学的評価研究に関する研究

分担研究者　津谷喜一郎　　東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学客員教授
研究協力者　福田　敬　　東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学客員助教授
研究協力者　五十嵐　中　　東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学博士課程

研究要旨　日本における関節リウマチ(RA)の年間疾病コスト(cost of illness: COI)の推計を行った。直接コストとして、保険医療費のみならず、保険外医療費や非医療費を含めた。間接コストは、欧米のデータより直接コストと間接コストの比の値を外挿した。結果として、直接コストは2,370 億円 (1 人あたり 74 万円)で、間接コスト 4,740 億円 (1 人あたり 148 万円)を加えると RA のコストは 7,110 億円 (1 人あたり 222 万円) と推計された。

A. 研究目的

日本における関節リウマチ (RA) の年間疾病コストの推計を行う。

B. 研究方法

(1) 保険医療費の推計: 2002 年度の患者調査の傷病小分類別患者数と、同年の社会医療診療行為別調査報告から医療費と薬剤費を算出した。

(2) 保険外医療費の推計: 代替医療のコストをリウマチ友の会発行の『リウマチ白書』(2000) から推計した。

(3) 直接非医療費の推計: 解析に加えるコストとして、通院時にかかる患者と介助者の交通費と介護のコストとを同定した。双方ともに『リウマチ白書』と、2003 年に厚生労働科学研究「関節リウマチの難治性病態に対する新規治療法の開発研究に関する研究」班 (主任研究者: 宮坂信之) の分担研究として行った生物学的製剤の薬剤経済学的評価 (五十嵐中, 福田敬, 津谷喜一郎. 生物学的製剤 etanercept の自己注射・通院治療の費用効果分析. 第 18 回日本臨床リウマチ学会年会, 札幌, 2003.10.3. 第 18 回日本臨床リウマチ学会年会講演要旨集. p.70.) のデータを用いて推計した。

(4) 間接コストの推計: 上記より得られた直接コストと、欧米の 10 編の研究をまとめた論文 (Pugner KM et al. The costs of rheumatoid arthritis: An international long term review. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29 305-20.) をもとに推計した。

(倫理面への配慮)

コスト算出に関してレセプトなど個人情報が含まれるデータソースは用いなかったため、配慮する必要はない。

C. 研究結果

(1) 直接コストの推計

1) 保険医療費の推計: 2002 年の患者調査による RA の患者数は 32 万人で、患者 1 人当たりの保険医療費は年間 37 万円、薬剤費は年間 10 万円となった。年間の保険医療費は 1,170 億円、そのうち薬剤費は 320 億円と推計された。

2) 保険外医療費の推計: ほぼ半数の RA 患者が代替医療を使用しており、1 人あたりの年間コストは、一定の仮定をおいて 1 人あたり 17 万円と推計された。全体では 17 万円_50%_32 万＝270 億円と推計された。

3) 直接非医療費の推計: 『リウマチ白書』(2000)から、交通費は 1 人 9 万円 (総額 290 億円)と推計された。介護保険に関しては、20%の患者が介護保険の適用を受け、かつ年間の 1 人当たりのコストが 100 万円 (居宅介護の平均値) として全体平均 1 人 20 万円 (総額 640 億円)と推計された。

直接コスト全体では 1 人 74 万円 (総額 2,370 億円) と推計された。

(2) 関節コストの推計

Pugner らの研究によると、欧米では間接コストは直接コストの約 2 倍となっている。これを日本に外挿し、上記直接コストの値から 1 人 148 万円 (総額 4,740 億円) と推計された。

以上から、日本における RA の年間疾病コストは 7,110 億円 (1 人あたり 222 万円) と推計された。

D. 考察

疾病コストの 2/3 を占める間接コストを今回は欧米データからの直接コストと間接コストの比の外挿によって推計した。日本における間接コストのさらに正確な推計が今後の課題となる。

生物学的製剤は薬剤費そのものは高額になるものの、その他の治療 (外科治療や代替医療) にかかる医療費や間接コストを削減することで、トータルの疾病コストの伸びを抑制できる可能性がある。

E. 結論

日本の RA の年間疾病コストは 7,110 億円と推計され、2/3 が間接コストである。生物学的製剤により間接コストが削減される可能性もあるが、より正確な推計が今後期待される。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Tamaoki M, Gushima H, Tsutani K. Pharmacogenomics in Japan. *The Pharmacogenomics Journal* 2004, (4): 288-90.

(2) Tamaoki M, Gushima H, Tsutani K. Pharmacogenomics in Asia. *Pharmacogenomics* 2004; 5(8): 1023-7.

(3) Ono S, Kato O, Tsutani K, Kodama Y. Utilisation of Foreign Clinical Data in Japanese New Drug Approval Review- On What Basis Did the Regulatory Agency Accept Them?. *Int Pharm Med* 2004; 18(3): 159-65.

(4) 津谷喜一郎, 五十嵐中. 生物学的製剤と薬剤経済評価. 日本臨床 2005; 63(suppl.): 711-8.

(5) 津谷喜一郎. 免疫学的ツールと経済評価. 日本臨床免疫学会会誌 2004; 26(4): 180-1.

2. 学会発表

(1) 津谷喜一郎. 生物学的製剤の薬剤経済学. 第 48 回日本リウマチ学会総会・学術総会. 岡山, 2004.4.17. 抄録集 p.134.

(2) Igarashi A, Fukuda T, Miyasaka N, Tsutani K. Economic evaluation of self-injection vs ambulatory care of anti-rheumatoid biologics (etanercept) in Japan. ISPOR 9th annual international meeting,Arlington, USA, 17 May 2004. ISPOR 9th annual international meeting abstracts. p.322.

(3) 津谷喜一郎, 五十嵐中, 福田敬. 生物学的製剤の薬剤経済学分析の現状と今後. 第 25 回日本炎症・再生医学会. 東京, 2004.7.14. 炎症・再生 2004; 24(4): 371

(4) 五十嵐中, 福田敬, 津谷喜一郎. RA 治療に用いられる生物学的製剤の医薬経済学的評価研究. 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 平成 16 年度リウマチ関連三班合同研究発表会. 東京, 2004.12.16. プログラム・抄録集. p.45

H. 知的財産権の出願・登録

なし

Ⅳ．研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表（平成16年度）

分担研究者氏名：　針谷正祥

書籍

	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名 書籍名	出版社名 出版地	出版年 ページ
1	針谷正祥	LIGHT(TNFスーパーファミリーメンバー)	笠倉新平・松島綱治 サイトカイン・ケモカインのすべて―基礎から最新情報まで―	日本医学館 東京	2004 70-78
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					

研究成果の刊行に関する一覧表（平成16年度）

分担研究者氏名：　針谷正祥

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
1	針谷正祥	インフリキシマブ（関節リウマチ-最新治療とガイドライン）	カレントテラピー	22	28-33	2004
2	針谷正祥	TNF阻害療法でなぜ結核は好発するか	臨床免疫	41	430-436	2004
3	針谷正祥	TNF阻害療法の有用性と問題点ーTNF阻害薬の適切な使用のために	医学のあゆみ	209	841-846	2004
4	針谷正祥	関節リウマチとその類縁疾患ー身につけるべきリウマチ診療の基本とその実践ーRA治療のnew standardー生物学的製剤の使い方	Medical Practice	22	in press	2004
5	針谷正祥	変わりゆく膠原病診療ー最新治療の光と影ー新たな治療法の展望と問題点16. 生物学的製剤	内科	95	in press	2004
6	針谷正祥	目でみるバイオサイエンス　抗TNF-_抗体の作用機序	内科	95	in press	2004
7	Harigai M., Hara M., Kawamoto M., Kawaguchi Y., Sugiura T., Tanaka M., Nakagawa M., Ichida H., Takagi K., Higami-Ohsako S., Shimada K., Kamatani N	Amplification of the synovial inflammatory response through activation of mitogen-activated protein kinases and nuclear factor _B using ligation of CD40 on CD14+ synovial cells from patients with rheumatoid arthritis.	Arthritis Rheum	50	2167-77	2004
8	針谷正祥	膠原病とCD40-CD154相互作用-病態形成における重要性と新規治療戦略としての可能性-	日本臨床免疫学会会誌	27	379-88	2004
9	針谷正祥	関節リウマチの治療 3)DMARDs e)Tacrolimus	日本臨床	63	508-12	2005
10						
11						
12						
13						
14						
15						

研究成果の刊行に関する一覧表（平成16年度）

分担研究者氏名：　當間重人

書籍

	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名 書籍名	出版社名 出版地	出版年 ページ
1	松井利浩、當間重人	Ⅶ. 特論「診療・研究支援システム」関節リウマチー成因研究から治療の時代へー	宮坂信之	日本臨床社	2005
			日本臨床	東京	699-705
2	當間重人	RAの病像と診断 ーいつどのようにしてRAの診断を下すのかー	矢崎義雄	文光堂	2005
			Medical Practisce	東京	387-390
3	當間重人	薬物療法	越智隆弘	金原出	2005.3
			NEW MOOK 整形外科	東京	292-301
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					

研究成果の刊行に関する一覧表（平成16年度）

分担研究者氏名：　當間重人

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
1	Matsui T, Ohsumi K, Sumitomo S, Shimane K, Watanabe J, Shimada K, Nakayama H, Sugii S, Ozawa Y, Tohma S	Clinical utility of the quantitative measurements of CD64 on neutrophils to distinguish infection from a flare of rheumatoid arthritis	Arthritis & Rheumatism	50(9)	S163	2004
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						

研究成果の刊行に関する一覧表（平成16年度）

分担研究者氏名：山中　寿

書籍

	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名 書籍名	出版社名 出版地	出版年 ページ
1	山中　寿	関節リウマチの臨床疫学 -J-ARAMISの活動		日本臨床社	2005
			日本臨床　増刊	東京	24-28
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					

研究成果の刊行に関する一覧表（平成16年度）

分担研究者氏名：　中島敦夫

書籍

	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名 書籍名	出版社名 出版地	出版年 ページ
1	Atsuo Nakajima	Application of celluar gene therapy in rheumatoid arthritis.	Francis J. Castellino Current Drug Target	Bentham Science U.S.A.	2005 in press
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					

研究成果の刊行に関する一覧表（平成16年度）

分担研究者氏名：西本憲弘

書籍

	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名 書籍名	出版社名 出版地	出版年 ページ
1	Nishimoto N, Kishimoto T.	Is IL-6 a therapeutic target?	Van den Berg W.B, Miossec P, eds. Progress in Inflammation Research.	Birkhäuser Verlag Basel	2004 89-106
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					

研究成果の刊行に関する一覧表（平成16年度）

分担研究者氏名：西本憲弘

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
1	Ito H, Takazoe M, Fukuda Y, Hibi T, Kusugami K, Andoh A, Matsumoto T, Yamamura T, Azuma J, Nishimoto N, Yoshizaki K, Shimoyama T, Kishimoto T.	A Pilot Randomized Trial of a Human Anti-Interleukin-6 Receptor Monoclonal Antibody in Active Crohn's Disease.	*Gastroenterol.*	126	989-996	2004
2	Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Hashimoto J, Azuma J, Kishimoto T.	Treatment of Reumatoid Arthritis with Humanized Anti-interleukin 6 Receptor Antibody.	*Arthritis Rheum.*	50	1761-1769	2004
3	Nishimoto N, Kishimoto T.	Inhibition of IL-6 for the treatment of inflammatory diseases.	*Curr. Opin Pharmacol*	4	386-391	2004
4	Mihara M, Shiina M, Nishimoto N, Yashizaki K, Kishimoto T, Akamatsu K.	Anti-interleukin-6 receptor antibody inhibits murine AA-amyloidosis.	*J. Rheumatol.*	31	1132-1138	2004
5	Becker C, Fantini MC, Schramm C, Lehr HA, Wirtz S, Nikolaev A, Burg J, Strand S, Kiesslich R, Huber S, Ito H, Nishimoto N, Yoshizaki K, Kishimoto T, Galle PR, Blessing M, Rose-John S, Neurath MF.	GF-β suppresses tumor progression in colon cancer by inhibition of IL-6 *trans* -signaling.	*Immunity* .	21	491-501	2004
6	Kunitomi A, Konaka Y, Yagita M, Nishimoto N, Kishimoto T, Takatsuki K.	Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody induced long-term remission in a patient with life-threatening refractory autoimmune hemolytic anemia.	*Int. J. Hematol.*	80	246-249	2004
7	Dogandi A, Eigenbrod T, Krug N, De Sanlis GT, Hausding M, Erpenbeck VJ, Hedder E, Bopp T, Kallen KJ, Herz U, Schmitt S, Luft C, Hecht O, Hohlfeld JM, Nishimoto N, Yoshizaki K, Kishimoto T, Rose-John S, Renz H, Neurath MF, Galle PR, Finotto S.	The IL-6 α chain controls lung CD4+CD25+ Treg development and function during allergic airway inflammation in vino.	*J. Clin. Invest.*	115	313-325	2005
8	Mihara M, Nishimoto N, Ohsugi Y.	Effect of anti-mouse interleukin-6 receptor antibody in autoimmune mouse models.	*Prog. in Monocl. Antibody Res.*			in press
9	Nishimoto N.	Clinical study in patients with Castleman's desease, Crohn's disease and rheumatoid arthritis in Japan.	*Clin. Rev. in Allegy and Immunol.*			in press
10	Yokota S, Miyamae T, Imagawa T, Iwata N, Katakura S, Mori M, Woo P, Nishimoto N, Yoshizaki K, Kishimoto T.	Therapeutic Efficacy of Humanized Recombinant Anti-IL 6-Receptor Antibody for Children with Systemic-Onset Juvenile Idiopathic Arthritis.	*Arthritis Rheum*			in press
11						
12						
13						
14						
15						
16						

研究成果の刊行に関する一覧表（平成16年度）

分担研究者氏名：　小池隆夫

書籍

	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名 書籍名	出版社名 出版地	出版年 ページ
1	Atsumi,T.,Matsuura,E.,Koike,T.	Immunology of anti-phospholipid antibodies and cofactors.	Lahita RG ed. Systemic Lupus Erythematosus 4rd edition.	Harcourt Brace & Campany. U.S.A. SanDiego	2004 1081-1105
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					

研究成果の刊行に関する一覧表（平成16年度）

分担研究者氏名：　小池隆夫

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
1	Li,N.,Nakamura,K.,Jiang,Y.,Tsurui,H.,Matsuoka,S.,Abe,M.,Ohtsuji,M.,Nishimura,H.,Kato,K.,Kawai,T.,Atsumi,T.,Koike,T.,Shirai,T.,Ueno,H.,Hirose,S.	Gain-of-function polymorphism in mouse and human Ltk:implications for the pathogenesis of lupus erythematosus.	Hum Mol Genet	13	171-179	2004
2	Yasuda,S.,Atsumi,T.,Ieko,M.,Matsuura,E.,Kobayashi,K.,Inagaki,J.,Kato,H.,Tanaka,H.,Yamakado,M.,Akino,M.,Saitou,H.,Amasaki,Y.,Jodo,S,Amengual,O.,Koike,T.	Nicked b2-glycoprotein I: a marker of cerebral infarct and a novel role in the negative feedback pathway of extrinsic fibrinolysis.	Blood.	103	3766-3772	2004
3	Yasuda,S.,Ogura,N.,Horita,T.,Yasuda,I.,Hioka,T.,Kondo,N.,Fujisaku,A.	Abacterial prostatitis and primary biliary cirrhosis with Sjogren's syndrome.	Mod Rheumatol	14	70-72	2004
4	Ieko,M.,Tarumi,T.,Takeda,M.,Nito,S.,Nakabayashi,T.,Koike,T.	Synthetic selective inhibitors of coagulation factor Xa strongly inhibit thrombin generation without affecting initial thrombin forming time necessary for platelet activation in hemostasis.	J Thromb Haemost	2	612-622	2004
5	Amengual,O.,Atsumi.T.,Koike,T	Antiprothombin antibodies and the diagnosis of antiphospholipid syndrome.	Clin Immunol	112	144-149	2004
6	Kataoka,H.,Koike,T.	Lupus mortality in Japan.	Autoimmun Rev	3	421-422	2004
7	Das,H.,Atsumi,T.,Fukushima,Y.,Shibuya,H.,Ito,K.,Yamada,Y.,Amasaki,Y.,Ichikawa,K.,Amengual,O.,Koike,T	A preliminary analysis of the balance between Th1 and Th2 cells after CD34+ cell-selected autologous PBSC transplantation.	Clin Rheumatol	23	218-222	2004
8	Xiao,S.,Deshmukh,S.U.,Jodo,S.,Koike,T.,Sharma,R.,Furusaki,A.,Sung,J.S.,Ju,Shyr-Tu.	Novel negative regulator of expression in Fas Ligand(CD178)Cytoplasmic tail:Evidence for Translational Regulation and against Fas Ligand Retention in secretory lysosomes.	J Immunol	173	5095-5102	2004
9	Yasuda,S.,Atsumi,T.,Ieko,M.,Koike,T	b2-glycoprotein I,anti-b2-glycoprotein I, and fibrinolysis.	Thromb Res	114	461-465	2004
10	Astumi,T.,Amengual,O.,Yasuda,S.,Koike,T.	Antiprothrombin antibodies-are they worth assaying?	Thromb Res	114	533-538	2004
11	Bohgaki,M.,Atsumi,T.,Yamashita,Y.,Yasuda,S.,Sakai,Y.,Furusaki,A.,Bohgaki,T.,Amengual,O.,Amasaki,Y.,Koike,T.	The p38 mitogen-activated protein kinasa(MAPK)pathway mediates induction of the tissue factor gene in monocytes stimulated with human monoclonal anti-b2Glycoprotein I antibodies.	Int Immunol	16	1633-1641	2004
12	Sugiura-ogasawara.M.,Atsumi,T.,Ozaki,Y.,Koike,T.,Suzumori,K.	Phosphatidylserine-dependent antiprothrombin antibodies are not useful markers for high-risk woman with recurrent miscarriages.	Fertil Steril	82	440-442	
13	Yasuda S, Atsumi T, Matsuura E, Kaihara K, Yamamoto D, Ichikawa K, Koike T.	Significance of valine/leucine247 polymorphism of b2-glycoprotein I in antiphospholipid syndrome: increased reactivity of anti-b2-glycoprotein I autoantibodies to the valine247 b2-glycoprotein I variant.	Arthritis Rheum	52	212-218	2005
14						
15						
16						

研究成果の刊行に関する一覧表（平成16年度）

分担研究者氏名： 住田 孝之

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
1	Tsutsumi, A., Takahashi, R., and Sumida, T.	Mannose binding lectin: genetics and autoimmune disease.	Autoimmunity Reviews			in press
2	Ohnishi, Y., Tsutsumi, A., Goto, D., Itoh, S., Matsumoto, I., Taniguchi, M., and Sumida, T.	TCRV α14+ NKT cells function as effector T cells in collagen-induced arthritis mice.	Clin. Exp. Immunol.			in press
3	Tomoo, T., Tsutsumi, A., Yasukochi, T., Ikeda, K., Ochiai, N., Ozawa, K., Shibanaka, Y., Ito, S., Matsumoto, I., Goto, D., and Sumida, T.	Analysis of abnormally expressed genes in synovium from patients with rheumatoid arthritis using a column gel electrophoresis-coupled subtractive hybridization technique.	Int. J. Mol. Med.			in press
4	Naito, Y., Matsumoto, I., Wakamatsu, E., Goto, D., Tsutsumi, A., and Sumida, T.	Muscarinic acetylcholine receptor autoantibodies in patients with Sjogren's syndrome.	Ann. Rheu. Dis			in press
5	Takahashi, R., Tsutsumi, A., Ohtani, K., Muraki, Y., Goto, D., Matsumoto, I., Wakamiya, N., and Sumida, T.	Association of mannose-binding lectin (MBL) gene polymorphism and serum MBL concentration with characteristics and progression of systemic lupus erythematosus.	Ann. Rheu. Dis.	64	311-314	2005
6	Takahashi, R., Tsutsumi, A., Ohtani, K., Goto, D., Matsumoto, I., Ito, S., Wakamiya, N., and Sumida, T.	Anti-mannose binding lectin antibodies in sera of Japanese patients with systemic lupus erythematosus.	Clin. Exp. Immunol.	136	585-590	2004
7	Kato, T., Asahara, H., Kurokawa, MS, Fujisawa, K., Hasunuma, T., Inoue, H., Tsuda, M., Takahashi, S., Motokawa, S., Sumida,T., and Nishioka, K.	HTLV-I env protein acts as a major antigen in patients with HTLV-I-associated arthropathy.	Clin. Rheumatol.	23	400-409	2004
8	Muraki, Y., Matsumoto, I., Chino, Y., Hayashi, T., Suzuki, E., Goto, D., Ito, S., Murata, H., Tsutsumi, A., and Sumida, T.	GPI variants play a key role in the generation of anti-GPI Abs: possible mechanism of autoantibody production.	Biochem. Bioph. Res. Co.	60	1316-1324	2004
9	Tsutsumi, A., Adachi, Y., Murata, H., Kojo, S., Shibuya, K., Nakamura, H., and Sumida, T.	G0S24, a gene that regulates TNFα production, is highly expressed in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis.	J. Rheumatol.	31	1044-1049	2004
10	Muraki, Y., Tsutsumi, A., Takahashi, R., Suzuki, E., Hayashi, T., Chino, Y., Goto, D., Matsumoto, I., Murata, H., and Sumida, T.	Polymorphisms of IL-1β gene in Japanese patients with Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus.	J. Rheumatol.	31	720-725	2004
11						
12						
13						
14						

研究成果の刊行に関する一覧表（平成16年度）

分担研究者氏名：沢田哲治

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
1	Chang X, Yamada R, Sawada T, Suzuki A, Kochi Y, Yamamoto K.	The inhibition of antithrombin by peptidylarginine deiminase 4 may contribute to pathogenesis of rheumatoid arthritis.	Rheumatology	44(3)	293-8	2005
2	Chang X, Yamada R, Suzuki A, Sawada T, Yoshino S, Tokuhiro S, Yamamoto K.	Localization of peptidylarginine deiminase 4 (PADI4) and citrullinated protein in synovial tissue of rheumatoid arthritis.	Rheumatology	44(1)	40-50	2005
3	沢田哲治	抗CCP抗体と関節リウマチ	炎症と免疫	12巻3号	317-321	2004
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						

研究成果の刊行に関する一覧表（平成16年度）

分担研究者氏名：井田弘明

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
1	Ida H.,Kawasaki E.,Miyashita T.,Tanaka F.,Kamachi M.,Izumi Y.,Huang M.,Tamai M.,Origuchi T.,Kawakami A.,Migita K.,Motomura M.,Yoshimura, T.,Eguchi, K.	A novel mutation (T61I) in the gene encoding tumour necrosis factor receptor superfamily 1A (TNFRSF1A) in a Japanese patient with tumour necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) associated with systemic lupus erythematosus	Rheumatology (Oxford)	43	1292-9	2004
2	Kawakami A.,Urayama S.,Yamasaki S.,Hida A.,Miyashita T.,Kamachi M.,Nakashima K.,Tanaka F.,Ida H.,Kawabe Y.,Aoyagi T.,Furuichi I.,Migita K.,Origuchi T.,Eguchi K	Anti-apoptogenic function of TGFbeta1 for human synovial cells: TGFbeta1 protects cultured synovial cells from mitochondrial perturbation induced by several apoptogenic stimuli	Ann Rheum Dis	63	95-7	2004
3	Migita K.,Miyashita T.,Ishibashi H.,Maeda Y.,Nakamura M.,Yatsuhashi H.,Ida H.,Kawakami A.,Aoyagi T.,Kawabe Y. Eguchi K	Suppressive effect of leflunomide metabolite (A77 1726) on metalloproteinase production in IL-1beta stimulated rheumatoid synovial fibroblasts	Clin Exp Immunol	137	612-6	2004
4	Miyashita T.,Kawakami A.,Nakashima T.,Yamasaki S.,Tamai M.,Tanaka F.,Kamachi M.,Ida H.,Migita K.,Origuchi T., Nakao K.,Eguchi, K.	Osteoprotegerin (OPG) acts as an endogenous decoy receptor in tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)-mediated apoptosis of fibroblast-like synovial cells	Clin Exp Immunol	137	430-6	2004
5	Tanaka F.,Migita K.,Kawabe Y.,Aoyagi T.,Ida H.,Kawakami A.,Eguchi K.	Interleukin-18 induces serum amyloid A (SAA) protein production from rheumatoid synovial fibroblasts	Life Sci	74	1671-9	2004
6	Yamasaki S.,Nakashima T.,Kawakami A.,Miyashita T.,Tanaka F.,Ida H.,Migita K.,Origuchi T.,Eguchi K.	Cytokines regulate fibroblast-like synovial cell differentiation to adipocyte-like cells	Rheumatology (Oxford)	43	448-52	2004
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						

研究成果の刊行に関する一覧表（平成16年度）

分担研究者氏名：亀田秀人

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
1	Kameda H, Amano K, Sekiguchi N, Takei H, Ogawa H, Nagasawa H, Takeuchi T	Factors predicting the response to low-dose methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis: a better response in male patients.	Mod Rheumatol	14	442-446	2004
2	長澤逸人, 亀田秀人, 天野宏一, 竹内勤	関節リウマチ患者における血清マトリックスメタロプロテイナーゼ-3 (MMP-3) の臨床的意義.	炎症・再生	25(1)	60-64	2005
3	亀田秀人, 竹内勤	TNFを標的とした慢性炎症性疾患の治療—抗TNF生物製剤による関節リウマチの寛解導入.	医学のあゆみ	208 (5)	336-342	2004
4	亀田秀人	メシル酸イマチニブの滑膜増殖抑制作用.	臨床免疫	42(5)	523-527	2004
5	Kameda H, Ishigami H, Abe T, Takeuchi T	Expression of adapter proteins in rheumatoid synovial fibroblast-like cells and their involvements in signaling from growth factor receptors.	Ann Rheum Dis	50(9)	S156	2004
6	Kameda H, Ishigami H, Abe T, Takeuchi T	Blockade of signaling from growth factor receptors by STI571 inhibits both anchorage-dependent and independent growth of rheumatoid synovial fibroblast-like cells	Arthritis Rheum	63 (Suppl.)	150	2004
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						