

図1 初回骨折時年齢

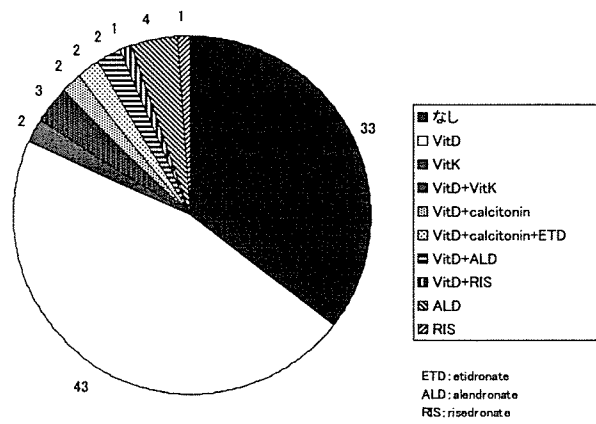


図2 骨折前治療

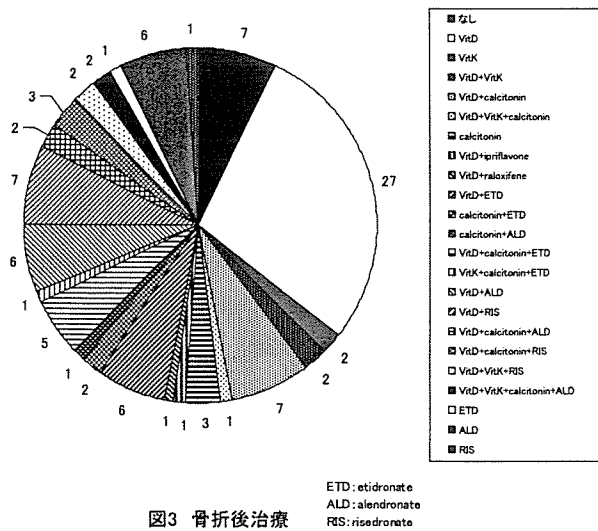


図3 骨折後治療

膠原病・リウマチ性疾患に合併するニューモシチス肺炎の早期診断と1次予防基準に関する研究

分担研究者 齋藤和義 産業医科大学医学部第一内科学講座 助教授

研究要旨

生物学的製剤や免疫抑制剤は、高い臨床的有用性をもつが、その一方で併発する感染症への対策が遅れている。特に、ニューモシチス肺炎(PCP)は時に致命的となる重要な合併症であるにもかかわらず診断法・1次予防基準が不十分である。今回、誘発喀痰を検体としたPCPのDNA診断を確立し、高い検出率、特異性および迅速性などにおける有用性を確認した。さらに、本法にてリウマチ性疾患に併発するPCPの臨床的特徴を再評価の上、発症リスクとして①PSL換算1mg/kg以上または②PSL換算0.5mg/kg以上かつ免疫抑制薬併用、かつ③リンパ球400/mm³あるいは④IgG700mg/dl以下を抽出した。1997年～2002年に策定した1次予防基準該当者168例にST合剤による予防を施行したところ、1次予防が実施されていた66例からのPCP発症は皆無だったが、非施行症例102例から19例が発症した。さらに、2003年以降、該当症例150例全例に1次予防を実施し、ST合剤に対する不耐例でペンタミジン吸入施行していた1例を除きPCP発症は完全に抑止し得た。しかし、同基準に該当しない関節リウマチ(RA)4例でPCPが確認された。このうち、2例はTNF阻害療法中、1例はレフルノミド、タクロリスであり、新規抗リウマチ療法下での発症であった。従って、RAにおけるPCP発症予防に関しては、他のリウマチ性疾患と分別した新たな1次予防基準の設定が急務と考えられ、そのためには全国規模での発症症例の詳細な検討が不可欠であることが明らかとなった。

A.研究目的

膠原病・リウマチ性疾患に対する生物学的製剤、免疫抑制剤による治療は、画期的な治療効果を齎したが、日和見感染症の問題がクローズアップされてきた。ニューモシチス肺炎(PCP)は時に致死的な日和見感染症であるが、しばしば早期診断が困難で、予防においても標準的な1次予防基準などが確立されていない。本研究では、リウマチ性疾患の治療時に併発するPCPの(1)早期、特異的DNA診断法の確立、(2)患者背景の解析に基づく1次予防基準の設定、(3)1次予防の実践と問題点の検証を目的とする。

B.研究方法

膠原病リウマチ性疾患加療中に1)乾性咳嗽、労作時息切れ、発熱、2)進行性低酸素血症、3)胸写・胸部CTにて間質性肺炎を画像上呈することより、臨床的にPCPが強

く疑われた患者誘発喀痰を検体として、PCR法によるDNA診断を施行。患者背景からPCP発症のリスクを抽出し1次予防基準を設定の上、実践しアウトカムを検討した。

(倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、所属機関の倫理委員会、或は、IRBで承認を得た研究に限定し、患者からインフォームドコンセントを得た上で、倫理委員会の規約を遵守し、所属機関の現有設備を用いて行う。患者の個人情報所属機関外に漏洩せぬよう、試料や解析データは万全の安全システムをもって厳重に管理し、人権擁護に努めると共に、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益や危険性も被らない事を明確にする。

C.研究結果

(1) PCPの早期・特異的DNA診断法の確立

リウマチ性疾患加療中に、①乾性咳嗽、労作時息切れ、

発熱、②進行性低酸素血症、③胸写・胸部CTにて特徴的な間質影を呈し、臨床的にPCPが強く疑われた59症例に誘発喀痰を採取し、DNA診断法を施行した。30例(SLE 9、PM/DM 7、RA 3、など)がPCPと診断された。本法による検出率は52%で鏡検診断(4.5%)に比し高い検出率を示した。喀痰収集から最短8時間で検出可能であった。また、保存検体での検討では少なくとも5日間冷蔵保存された検体で検出可能であった。慢性閉塞性疾患や正常人等15名の検体では、陰性であった。陽性例では、ST合剤治療開始後2週間以内に臨床的改善と共にDNAは陰性化した。

(2) PCP発症者背景と1次予防

一方、血清 β -D-glucanは本検討においてもPCP陽性群で異常高値を示したが、3例において発症早期には、正常上限にとどまり、極早期には陰性である可能性があることに注意を要する。

一方、同じ日和見感染症であり、急速進行性間質性肺炎の臨床像を呈することのある、サイトメガロウイルスの抗原血症をC7HRP法で検討した。PCPが疑われ、DNA診断を施行した患者のサイトメガロウイルス抗原血症陽性12例中10例がPCP陽性も陽性であった。また、PCPでの死亡症例に関する臨床検査値の検討では、発症時 β グルカン値($p<0.01$)、C7-HRP値($p<0.05$)が死亡に有意に関与していたことより、この2項目は予後因子として重要であると考えられた。

前述の1次予防基準に該当する症例へのST合剤による1次予防を実践した。1997年～2002年に1次予防基準該当症例数をレトロスペクティブに検討したところ168例で、このうち1次予防が実施されていたのは66例であった。この症例からのPCP発症は皆無だったが、非施行症例102例から19例が発症していた。1次予防基準策定後は、該当症例150例全例に1次予防を実施しており、ST合剤に対する不耐例でペンタミジン吸入施行していた1例のみが発症した。

(3) 1次予防基準の問題点 1次予防基準に該当しない症例よりのPCP発症は、全例RAで2例がTNF阻害療法、レフルノミド、タクロリムスが各1例であった。斯様な症例は、中～大量のステロイドは使用されておらず、設定した1次

予防基準からはずれていた。従って、RAに関してそのままこの1次予防基準を使用することは適切ではないと考えられた。

当科における抗TNF α 抗体使用例192名中20名に感染症が認められたが、背景因子の検討により、ステロイド内服(相対危険度7.7)、血清アルブミン3g/dl以下(3.7)、呼吸器疾患の既往(2.7)、糖尿病合併(2.4)、リンパ球数1000以下(2.4)、65歳以上(2.2)などが危険因子として抽出された。3例でPCPが発症したが、全例6つの危険因子中4つ以上の危険因子が存在した。尚、1例は4つの危険因子が存在し、主治医の判断でST合剤の予防投与を施行していたが、血球減少のためST合剤を中止した3ヵ月後にPCPを発症していた。

上記1次予防基準にて過去2年間の該当患者78名にST合剤の1次予防投与を施行したが、計22名(28%)に副作用が認められ(皮疹10名、肝障害5名、発熱6名、血球減少2名など)同薬の市販後調査における有害事象発現率(10.58%)に比して明らかに高率であった。これらの症例ではペンタミジン吸入への変更を要した。

D. 考察

誘発喀痰を用いたPCPのDNA診断は、簡便、非侵襲的、迅速性(8時間)、感度(鏡検診断の12倍)に優れ、有用性が確認された。30症例中3症例で血清 β -D-glucanが正常上限を呈し、早期症例では β -D-glucan測定の限界とDNA診断の必要性が示唆された。また、PCP感染後の死亡率と β -D-glucanには有意な相関を認めたが、CMV抗原値(C7-HRP)においても相関が認められた。CMV抗原血症陽性は、宿主の低免疫常態を反映することより、重症度を反映する因子として有用であると考えられた。一方、レフルノミドや生物学的製剤使用RA症例では、1次予防基準に該当しないPCP発症が認められ、背景因子の検討により、ステロイド内服、低アルブミン血症、呼吸器疾患の既往、糖尿病合併、リンパ球数低下、65歳以上などの危険因子を複数認める例が発症した。今後、RAに関しては多施設間において、これらの複合的な危険因子を検証すると同時に、RA独自の1次予防基準設定の必要性が示された。また、ST合剤の使用にあたっては、リウ

マチ性患者では一般的に報告されている ST 合剤の有害事象の発現率の約 3 倍であり、また副作用の発現の 92% が投与 2 週間以内に生じており、少なくともこの期間には注意深い経過観察が必要である。

E. 結論

我々が、定めた PCP 1 次予防基準は、有効に機能することが検証された。しかし、ST 合剤使用不認容例での 1 次予防はペンタミジン吸入に頼らざるを得ないが、同療法では不確実であることが既報あるいは当科経験例で明らかで、今後の検討課題である。また、RA では、特に新規抗リウマチ薬や生物学的製剤など最近の加療に伴い生じる例があり、斯様な症例では 1 次予防基準から逸脱しており、RA では独自の 1 次予防基準設定が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Wayne R. Waterman, Li Lian Xu, Sotirios Teradis, Gabriela Motyckova, Junichi Tsukada, Kazuyoshi Saito, Andrew C. Webb, Dwight R. Robinson, Philip E. Auron. Glucocorticoid inhibits the human pro-interleukin 1 β gene (IL1B) by decreasing DNA binding of transactivators to the signal-responsive enhancer *Molecular Immunology* 43(7):773-82, 2006
- Tsujimura S, Saito K, Kohno K, Tanaka Y. Fragmented hyaluronan induces transcriptional up-regulation of the multidrug resistance-1 gene in CD4+ T cells. *J Biol Chem* (2006) 281, 38089-97
- Fujii Y, Fujii K, Iwata S, Suzuki K, Azuma T, Saito K, Tanaka Y. Abnormal intracellular distribution of NFAT1 in T lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus and characteristic clinical features. *Clin Immunol* (2006) 119: 297-306
- Nakano K, Saito K, Mine S, Matsushida S, Tanaka Y. CD44 signaling up-regulates Fas Ligand expression on

T cells leading to activation-induced cell death. *Apoptosis* (2007) 12, 45-54

- Yamanaka H, Tanaka Y, Sekiguchi N, Inoue E, Saito K, Kameda H, Iikuni N, Nawata M, Amano K, Shinozaki M, Takeuchi T. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan (RECONFIRM). *Mod Rheumatol* (2007)17, 28-32
 - Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, Tanaka Y. Relevance of multidrug resistance 1 and P-glycoprotein to drug resistance in patients with systemic lupus erythematosus *Histol Histopathol* (2007) 22, 465-468
 - Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, Imura Y, Fujii T, Nakayamada S, Tsujimura S, Nawata M, Iwata S, Azuma T, Mimori T, Tanaka Y. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis* (in press)
 - Nakano K, Okada Y, Saito K, Tanikawa R, Sawamukai N, Sasaguri Y, Kohro T, Wada Y, Kodama M, Tanaka Y. Rheumatoid synovial endothelial cells produce macrophage-colony stimulating factor leading to osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (in press)
 - Nakayamada S, Saito K, Nakano K, Tanaka Y. β 1 integrin transduces an activation signal in T cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* (in press)
- ### 2. 学会発表
- 齋藤和義、名和田雅夫、中山田真吾、岩田 慈、鈴木克典、田中良哉:抗 TNF α 抗体 infliximab の治療効果予測および寛解導入へ向けての適正使用
第 50 回 日本リウマチ学会総会(シンポジウム)
2006 年(長崎)

2. 齋藤和義: 抗 CD20 抗体による自己免疫疾患の制御
第 71 回日本インターフェロン・サイトカイン学会(シンポジウム・招請講演)2006 年(兵庫)
3. 齋藤和義、名和田雅夫、中山田真吾、山岡邦弘、
岩田 慈、鈴木克典、吾妻妙子、花見健太郎、田中良哉: 製剤特性を活かした TNF 阻害療法の使用法の検討 第 32 回九州リウマチ学会 2006 年(熊本)

H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

その他

特記なし。

全身性エリテマトーデス患者における感染症の予測因子に関する研究

分担研究者 原 まさ子 東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター 教授

研究要旨

大量ステロイドの投与が必要であった SLE 患者において、事前に感染症の危険因子を予測できないか検討した。総ステロイド投与量が 7000 mg 以上、年齢 35 歳以上が感染症の危険因子であった。しかし、感染症罹患時のステロイド投与量は PSL40 mg/日以下の症例が 33.3%であった。白血球数、リンパ球数、免疫グロブリン量は危険因子と成らなかった。

A.研究目的

全身性エリテマトーデス(SLE)の治療は病勢に応じ、大量ステロイド薬投与が必須であるが、現在も SLE の第 1 の死因は感染症である。そのため、SLE を含む connective tissue diseases (CTD)の治療に際し、大量ステロイドを用いる場合には、ニューモシスチス肺炎の予防に ST 合剤の予防投与が推奨されている。私達は病勢のコントロールのために大量ステロイドの投与が必要であった SLE 患者において、事前に感染症の危険因子を予測できないか検討を行った。

B.研究方法

2004 年 1 月～2005 年 12 月までの間に東京女子医科大学附属青山病院で加療した SLE 105 例中、最大ステロイド投与量 PSL 40 mg/日以上であった SLE 63 例を対象とした。従属変数を感染症罹患としたロジスティックモデルにより、危険因子を検討した。非線形性は折れ線モデルにより表現した。尚、これらの症例で間欠的シクロフォスファミドパルス療法(IVCY)を行った例、リンパ球数が $400/\mu\text{l}$ 以下の例にはニューモシスチス肺炎予防のため、ST 合剤の予防投与を行っていた。

(倫理面への配慮)

プライバシー保護に関する対策をおこなった。

C.研究結果

非感染症群、感染症群の平均年齢は 36.7 ± 13.2 歳 vs 39.1 ± 15.7 歳、最大 PSL 投与量は $50.2 \pm 20.1\text{mg/日}$ vs $60.7 \pm 21.9\text{mg/日}$ で 2 群間に有意差はなく、中枢神経ループスやループス腎症など臓器病変の偏りもなく、2 群間の患者背景に差はみられなかった。

SLE63 例中 15 例(23.8%)に感染症がみられ、その内訳はニューモシスチス肺炎 6 例、尿路感染症 2 例、带状疱疹 2 例、サイトメガロウイルス肺炎 1 例、細菌性肺炎 1 例、非定型抗酸菌感染症 1 例、カンジタ症 1 例、気管支炎 1 例であり、ニューモシスチス肺炎 6 例中 1 例は死亡例であった。

ロジスティックモデルによる解析では、総ステロイド投与量が 7000 mg 以上が有意な感染症の危険因子であった。(P = 0.0006, OR = 1.00, 95% CI 1.000-1.001)。更に年齢 35 歳以上が感染症の危険因子として示唆された(P = 0.057, OR = 1.06, 95% CI 1.00-1.13)。また、感染症罹患時のステロイド投与量は、PSL40 mg/日以下が 5/15 例(33.3%)であり、1 例は PSL20mg /日内服下であった。今回の解析で一般的に感染症の指標になると考えられる白血球数、リンパ球数、免疫グロブリン数などは 2 群間で有意差はなかった。

D.考察

積極的な治療が必要な SLE 患者において、重篤な感染症罹患を予測する指標が描出された。総ステロイド投与量が 7000 mg 以上および年齢が 35 歳以上の症例は重篤な感染症に罹患しやすく、ST 合剤の予防投与の有無に関わらず、更なる注意が必要である。

E.結論

総ステロイド投与量が 7000 mg 以上および年齢が 35 歳以上の症例は重篤な感染症に罹患しやすく、注意が必要である。

F.健康危険情報

該当なし。

G.研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

第 51 回日本リウマチ学会総会に発表予定。

H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得

該当なし。

2. 実用新案登録

該当なし。

3. その他

該当なし。

膠原病におけるサイトメガロウイルス感染症およびニューモシスティス肺炎に関する検討

分担研究者 平形道人 慶應義塾大学医学部内科 講師

研究要旨

サイトメガロウイルス(CMV)感染症・ニューモシスティス肺炎(PCP)は免疫抑制状態の患者に発症し、時に致死的な日和見感染症を引き起こすことが知られている。免疫抑制療法を施行する代表的な疾患である膠原病において CMV 感染症およびPCPの発症頻度および治療経過に及ぼす影響について検討した報告は認められない。本研究は膠原病患者における同感染症の検討を行い、その臨床特徴を明らかにすることを目的とした。CMV 抗原血症陽性 19 例と PCP 発症 12 例を対象とした。基礎疾患は両感染症ともに全身性エリテマトーデスが多く(PCP 7 例、CMV 12 例)、全例で大量ステロイド療法もしくは免疫抑制薬が併用されていた。PCP においてリンパ球減少症を 12 例中 10 例、低ガンマグロブリン血症を 12 例中 7 例に認めた。原疾患に対する治療開始日から感染症発症日までの期間は CMV 感染症で平均 22.6 日であったが、PCP では多様であった。他の真菌・細菌感染症合併例は予後不良で、PCP 3 例、CMV 感染症 3 例が死亡していた。以上より、CMV 感染症および PCP は免疫抑制療法後に発症し、多臓器障害の合併例や他の感染症合併例では予後不良であり慎重な経過観察と予防対策が必要である。

A. 研究目的

膠原病に合併する感染の中で重要な予後因子とされる、サイトメガロウイルス(CMV)感染症およびニューモシスティス肺炎(PCP)の臨床特徴を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1)慶應義塾大学病院内科(リウマチ)に 1997 年 4 月から 2006 年 10 月に入院した患者の中で、CMV 抗原血症陽性 19 例と PCP 発症 12 例を対象とした。2)基礎疾患、先行治療、治療期間、治療から発症までの期間、合併症、予後を履歴的に解析した。とくに、CMV 感染症では無症候例(抗原陽性のみ)と症候例、PCP では生存例と死亡例を比較検討した。

C. 研究結果

【CMV 感染症】1)基礎疾患は SLE が最も多く(12 例)、先行治療は RA の 1 例を除く全例で大量ステロイド療法(PSL 1mg/kg/日以上)もしくは免疫抑制薬の併用が施行されていた。2)アンチゲネミアは免疫抑制療法施行後平均

37.8 日で陽性化し、6 例中 4 例でリンパ球数の上昇とともに陽性細胞数が減少した。3)アンチゲネミアは抗ウイルス薬により全例陰性化し、平均治療期間は 14.3 日であった。4)症候例は発症時ステロイド投与量が多く、シクロホスファミド静注療法(IVCY)併用例が多い傾向にあった。無症候例は症候例に比し、アンチゲネミア陽性細胞数が少なかったが、発症時リンパ球数、IgG 値、アンチゲネミア陽性化の時期に差はなかった(表 1)。【PCP】1)基礎疾患は SLE が多く(10 例)、全例で大量ステロイド療法が施行されていた。2)免疫抑制療法から発症までの期間は 9 から 210(平均 62.9)日であった。3)リンパ球減少症を 12 例中 10 例、低ガンマグロブリン血症を 12 例中 7 例に認めた。発症時の β -Dグルカン値は全例で陽性であったが、12 から 1000pg/ml と多様であった。気管支肺胞洗浄液中の細胞数は 12 例中 11 例で増加し、リンパ球優位の増加は 12 例中 8 例であった。4)死亡例は生存例に比し、リンパ球数、IgG 値は低い傾向にあったが、 β -Dグルカン値に差はなかった。免疫抑制療法施行から発症までの期間は死亡例が生存例より長い傾向にあった(表 2)。

D. 考察

【CMV 感染症】膠原病患者において、PSL 30mg/日以上を投与した患者の 60%が CMV アンチゲネミア陽性となり、そのうち 77.7%の症例で CMV 感染症所見を認めたと報告されている。本研究では、無症候例のアンチゲネミア陽性細胞数は平均 12/20 万個以下であることが多く、全例で大量ステロイド療法もしくは免疫抑制薬の併用が施行されていた。【PCP】PCP を発症した SLE 患者の 66.6%はリンパ球数 $350/\mu\text{l}$ 以下で、91%の患者で CD4リンパ球数 $300/\mu\text{l}$ 以下であったとする報告がある。本研究では、リンパ球減少症を 10/12 例に認め、死亡例では平均 $216.5/\mu\text{l}$ と従来の報告に一致していた。PSL 15mg/日以上で PCP の発症リスクが高まるとする報告もあり、前向き比較対照試験による検討が課題である。

E. 結論

CMV 感染症および PCP は免疫抑制療法後に発症し、多臓器障害の合併例は予後不良である。大量ステロイド療法および IVCY を中心とする免疫抑制療法の約 30 日後のリンパ球減少症、CMV アンチゲネミア陽性は CMV 感染・PCP の発症リスクを高め、慎重な経過観察と予防対策が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakamura M, Tanaka Y, Satoh T, Kawai M, Hirakata M, Kaburaki J, Kawakami Y, Ikeda Y, Kuwana M. Autoantibody to CD40 ligand in systemic lupus erythematosus: association with thrombocytopenia but not thromboembolism. *Rheumatology (Oxford)* 45: 150-156, 2006.
2. Kaneko Y, Suwa A, Ikeda Y, Hirakata M. Pneumocystis jiroveci pneumonia associated with low-dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis: report of two cases and review of the

literatures. *Mod. Rheumatol.* 16:36-38, 2006.

3. Kimura T, Mukai M, Kaneko Y, Hirakata M, Okamoto S, Sakamoto M, Okada Y, Ikeda Y. Unusual hemangioendothelioma of the liver with epithelioid morphology associated with marked eosinophilia: autopsy case. *Pathol. Int.* 56:694-701, 2006.
 4. Sato S, Kuwana M, Hirakata M. Clinical Characteristics of Japanese patients with anti-OJ (anti-isoleucyl-tRNA synthetase) autoantibodies. *Rheumatology (Oxford) (in press)*
 5. Hirakata M, Suwa A, Takada T, Sato S, Nagai S, Genth E, Song YW, Mimori T, Targoff IN. Clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase. *Arthritis Rheum. (in press)*
 6. 平形道人. 自己抗体陽性者に対する対処法および自己抗体の臨床的意義. *内科* 97:583-590, 2006.
 7. 平形道人. 膠原病の肺病変(間質性肺炎)-活動性の評価, 治療. *Medical Practice* 23:629-633, 2006
 8. 平形道人. 皮膚筋炎にみられる特徴的皮疹/ヘリオトロープ疹・ゴットロン徴候. *成人病と生活習慣病* 36:473-475, 2006.
 9. 平形道人. 抗 Jo-1 抗体およびその他の抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体. *リウマチ科* 36:32-38, 2006.
 10. 平形道人: 膠原病診療のポイント: 多発性筋炎/皮膚筋炎. *診断と治療* 94(10):1882-1888, 2006.
- ### 2. 学会発表
1. Hirakata M, Harima H, Takada T, Sato S, Kuwana M, Suwa A, Hardin JA. Heterogeneity of autoimmune responses to the signal recognition particle (SRP): clinical associations in Japanese patients. 70th Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2006 Nov, Washington, D.C.
 2. Katsuki Y, Hirakata M, Kaneko Y, Sato S, Kuwana M, Suwa A, Hardin JA. Anti-glycyl tRNA synthetase antibodies are associated with interstitial lung disease and dermatomyositis in Japanese patients. 70th

Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2006 Nov, Washington, D.C.

3. Sato S, Hanaoka H, Katsuki Y, Takada T, Kimura N, Kaneko Y, Hirakata M, Kuwana M. Long-term effects of intermittent cyclical etidronate therapy on glucocorticoid-induced osteoporosis in Japanese patients with connective tissue disease: a seven year follow-up. 70th Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2006 Nov, Washington, D.C.
4. 木村納子, 野島崇樹, 佐藤慎二, 桑名正隆, 諏訪昭, 平形道人. 関節リウマチに対するブシラミン(Bc)の効果. 第103回日本内科学会総会, 2006年4月, 横浜.
5. 花岡洋成, 古屋善章, 香月有美子, 木村納子, 高田哲也, 金子祐子, 岡浩子, 徳丸裕美, 佐藤慎二, 諏訪昭, 平形道人. 膠原病疾患におけるニューモシスティス肺炎(PCP)及びサイトメガロウイルス(CMV)感染症の解析・検討. 第50回日本リウマチ学会総会, 2006年4月, 長崎.
6. 金子祐子, 諏訪昭, 花岡洋成, 古屋善章, 高田哲也, 香月有美子, 木村納子, 佐藤慎二, 平形道人. 膠原病患者における抗U1RNP抗体対応抗原エpiteープの多様性. 第50回日本リウマチ学会総会, 2006年4月, 長崎.
7. 針馬日出美, 高田哲也, 花岡洋成, 古屋善章, 香月有美子, 木村納子, 岡浩子, 金子祐子, 佐藤慎二, 諏訪昭, 平形道人. 抗SRP抗体の免疫学的多様性と臨床像についての検討. 第50回日本リウマチ学会総会, 2006年4月, 長崎.
8. 香月有美子, 花岡洋成, 古屋善章, 高田哲也, 木村納子, 金子祐子, 岡浩子, 徳丸裕美, 佐藤慎二, 諏訪昭, 平形道人. 抗EJ(glycyl tRNA合成酵素)抗体陽性例の臨床特徴に関する研究. 第50回日本リウマチ学会総会, 2006年4月, 長崎.
9. 諏訪昭, 鈴木康夫, 金子祐子, 佐藤慎二, 桑名正隆, 平形道人. 筋炎再燃にミズリピンが有効であった多発性筋炎の一例. 第34回日本臨床免疫学会総会, 2006年10月, 東京.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1: CMV感染症の臨床的特徴

CMV感染症の臨床的特徴		
	無症候例	症候例
年齢	45.6	45.5
男女比	5:6	2:6
原疾患	計11人	計8人
SLE	6 (54%)	6 (75%)
肺炎	2 (18%)	0
MCTD	0	1 (13%)
血管炎	2 (18%)	0
SAPHO	0	1 (13%)
合併症の有無	7例(63.6%)であり	5例(62.5%)であり
死亡例	3例	なし
発症時検査所見		
Lym (/ μ l)	513.8	648.2
IgG (mg/dl)	1093.5	1025.8
アンチゲネミア最大値	6.0	162.25
治療後から発症までの期間(日)	31	38.7
CMV発症直前の治療	PSL50mg/日以上 IVCY 0例	PSL60mg/日以上 IVCY 3例
発症時の治療	PSL 39.3mg/日	PSL 46mg/日

図1:CMV感染症の臨床的特徴
原病ではSLEが多く、発症時のリンパ球数、IgG値に有意差は認めなかった。アンチゲネミア最大値は無症候例で低値であった。症候例の方が発症時のPSL量投与量が多く、IVCYを併用されている例が多い傾向にあった。

表2: PCPの臨床的特徴

PCPの臨床的特徴		
	PCP生存例	PCP死亡例
年齢	52.9	55.5
男女比	5:5	0:2
原疾患	計10人	計2人
SLE	5(50%)	1(50%)
血管炎	3(30%)	1(50%)
MCTD	1(10%)	0(0%)
Behcet	1(10%)	0(0%)
発症時検査所見		
Lym (/ μ l)	890	216.5
IgG (mg/dl)	1357.1	787.5
β Dグルカン (pg/ml)	250.58	241.25
治療後から発症までの期間(日)	57.1	113
PCP発症直前の治療	全例PSL40mg/日以上 IVCY2例	PSL30mg/日以上 IVCY 0例
発症時の治療	PSL33.6mg/日	PSL38mg/日

図2: PCPの臨床的特徴
死亡例ではリンパ球数、IgG値は生存例と比べて低い傾向にあった。 β Dグルカン値は両群で差を認めなかった。原疾患の治療強化後PCP発症までの期間は死亡例の方が長かった。

全身性エリテマトーデスにおけるシクロスポリン A 長期投与の有用性に関する研究

分担研究者 亀田秀人 埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科 講師

研究要旨

全身性エリテマトーデス(SLE)の治療において、長期的予後改善のために疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)に近い位置づけとなりうる免疫抑制薬が必要であり、シクロスポリン A(CsA)の低用量、長期投与の有用性を検討したところ、特にループス腎炎に対して投与 2 週後から有効性が認められ、再燃率も半分以下に低下したことから、有用な治療選択肢であることが明らかになった。

A.研究目的

全身性エリテマトーデス(SLE)の治療においてステロイドの果たす役割は今なお少なくないが、副作用が多く、逆に減量に伴い再燃しやすいことから、長期的予後改善のためには免疫抑制薬の適切な使用が不可欠である。そこで本研究では、関節リウマチ(RA)における疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)に近い位置づけとなりうる免疫抑制薬が SLE の治療体系においても必要性であると考え、妊娠可能な若年女性にも比較的使いやすいシクロスポリン A(CsA)の低用量、長期投与の有用性を検討した。

B.研究方法

当科で CsA を開始され、6 ヶ月以上(平均 28.7 ヶ月)経過観察された SLE 患者 63 例を対象とした。投与の対象となった臨床症状はループス腎炎が 29 例、血球減少が 10 例、その他は発熱、皮疹、脱毛、関節炎などであった。CsA は 2-3 m/kg/日 で投与開始され、血中トラフ値は 80-150 ng/mL を目標とした。ループス腎炎の効果判定は、血尿・円柱尿なく、血清 Cr 値の 30%以上の増加なく、尿蛋白 0.5 g/日(相当)を寛解、血清 Cr の 30%以上の増加がなく、尿蛋白濃度の 50%以上減少あるいは血尿スコアの 2 段階以上改善を改善と判定した。CsA 開始 3 ヶ月以内にステロイドを 50%以上かつプレドニゾロン(PSL)換算で 20 mg/日以上に増量したステロイド増量群を、ステロイド非増量群と区別した解析も行った。

(倫理面への配慮)

SLE に対してはステロイドのみが保険適応となっており、本剤投与前に使用した免疫抑制薬も適応外使用であるため、本薬剤の使用に特別な問題はないが、投与開始前に十分な説明を行い、同意を得てから投与した。

C.研究結果

ループス腎炎においてはステロイド非増量群 18 例においても、寛解が 7 例、改善が 4 例見られた。尿中蛋白濃度は 2 週で平均約 30%、4 週で平均約 50%の減少を認めた。ステロイド増量群では 6 割で寛解導入された。副作用あるいは無効中止はステロイドの増量、非増量を問わず約 3 割に認められ、腎機能増悪や高血圧が主な理由であった。SLEDAI でみた疾患活動性は CsA 開始から最終観察時においてステロイド増量群で 14.3 から 4.3 へ、非増量群でも 8.6 から 4.2 へといずれも有意に低下した。ステロイド非増量群においても PSL 換算で平均 13 mg/日から 8.5 mg/日へ減量可能であった。さらに CsA 投与により再燃率が 0.27 回/年・人から 0.11 回/年・人へと低下し、CsA の累積継続率は 3 年で 60%を上回っていた。

D.考察

特にループス腎炎(増殖性)においてはシクロホスファミドのパルス療法のステロイドへの併用が標準治療とされるが、無月経などの副作用面で積極的に使用しにくい症例

が少なくない。そこで、RAにおけるDMARDに近い位置づけとなりうるSLE治療薬としてCsAの積極的併用を試み、有効性、安全性、継続服薬率、さらにはステロイド減量効果のいずれの面からも良好な成績を得た。今後、一部の病態におけるステロイド代替薬としての可能性、ステロイドの初期投与量減少効果なども含めたさらなる検討が必要である。

E. 結論

CsAの少量長期投与はループス腎炎をはじめとしたSLEの活動性病変の長期コントロールに有用であると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

亀田秀人: 全身性エリテマトーデスの精神神経症状とステロイド療法との関連. 水島 裕、川合眞一 編. ステロイドの使い方. コツと落とし穴. 中山書店, 東京, 166, 2006.

竹内 勤, 亀田秀人: 中長期的予後を見据えたステロイド療法. 水島 裕、川合眞一 編. ステロイドの使い方. コツと落とし穴. 中山書店, 東京, 100-101, 2006.

長澤逸人, 亀田秀人, 竹内勤: 血液および尿検査. 守屋秀繁, 糸満盛憲, 内田淳正, 荻野利彦, 黒坂昌弘, 戸山芳昭. 整形外科診療実践ガイド. 文光堂, 東京, 98-100, 2006.

亀田秀人: NSAIDによる無菌性髄膜炎. 水島 裕、川合眞一 編. NSAIDsの使い方. コツと落とし穴. 中山書店, 東京, 150, 2006.

亀田秀人, 竹内勤: 関節リウマチ. 石黒直樹, 川合眞一, 森田育男, 山中寿 編. ファーマナビゲーター COX-2阻害薬編. メディカルレビュー社 東京 112-121, 2006.

Takeuchi T, Amano K, Kameda H: Impact of TNF inhibitors on rheumatoid arthritis. Inflammation and Regeneration 2006;26:148-159.

Kameda H, Takeuchi T. Recent advances in the

treatment of interstitial lung disease in patients with polymyositis/dermatomyositis. Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets 2006;6(4):409-415.

Kameda H, Sekiguchi N, Nagasawa H, Amano K, Takei H, Suzuki K, Nishi E, Ogawa H, Takeuchi T. Development and validation of handy rheumatoid activity score with 38 joints (HRAS38) in rheumatoid arthritis patients receiving infliximab. Mod Rheumatol 2006; 16: 381-388.

Kameda H, Okuyama A, Tamaru J-I, Itoyama S, Iizuka A, Takeuchi T. Lymphomatoid granulomatosis and diffuse alveolar damage associated with methotrexate therapy in a patient with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol (in press).

Yamanaka H, Tanaka Y, Sekiguchi N, Inoue E, Saito K, Kameda H, Iikuni N, Nawata M, Amano K, Shinozaki M, Takeuchi T. Retrospective study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan (RECONFIRM). Mod Rheumatol (in press).

Ogawa H, Kameda H, Nagasawa H, Sekiguchi N, Takei H, Tsuzaka K, Amano K, Takeuchi T. Prospective study of low-dose cyclosporine A in patients with refractory lupus nephritis. Mod Rheumatol (in press).

竹内 勤, 亀田秀人, 天野宏一: 抗リウマチ薬の薬剤性肺障害. 日本医師会雑誌 134(11):2148-2153, 2006.

亀田秀人: 膠原病による間質性肺炎の診断と治療. 日本医事新報 4271:105, 2006.

亀田秀人, 竹内勤: 抗リウマチ薬による間質性肺炎、結核. Ortho Community 18:7-8, 2006.

亀田秀人, 奥山あゆみ, 関口直哉. 乾癬性関節炎に対するTNF阻害薬の効果. リウマチ科. 2006;35:397-401.

長澤逸人, 亀田秀人, 竹内勤. 生物学的製剤による抗サイトカイン療法. Medicina 2006;43:972-975.

亀田秀人, 竹内勤. エタネルセプト: 使い方と市販後調査. Mebio 2006;23:52-58.

亀田秀人. エタネルセプトの使い方と注意すべき副作用. 治療 2007;89(2): 308-312.

2. 学会発表

飯塚 篤, 武井博文, 関口直哉, 小川祥江, 長澤逸人, 亀田秀人, 得平道英, 田丸淳一, 竹内勤, 森茂久. 当院で経験したメトトレキサート関連リンパ増殖性疾患 10 例の検討. 第 103 回に本内科学会講演会. 2006 年 4 月, 横浜

亀田秀人, 関口直哉, 長澤逸人, 武井博文, 西英子, 鈴木勝也, 天野宏一, 竹内勤. インフリキシマブの関節破壊阻止効果と臨床的活動性評価による関節破壊予測. 第 103 回に本内科学会講演会. 2006 年 4 月, 横浜

亀田秀人. エタネルセプト. 第 50 回に本リウマチ学会総会・学術集会. 2006 年 4 月, 長崎

関口直哉, 西英子, 武井博文, 小川祥江, 鈴木勝也, 長澤逸人, 亀田秀人, 津坂憲政, 天野宏一, 竹内勤. 末梢血 TNF- α 産生能/CRP を指標としたインフリキシマブ有効性予測に関する検討. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2006 年 4 月, 長崎

鈴木勝也, 武井博文, 亀田秀人, 長澤逸人, 関口直哉, 西英子, 小川祥江, 津坂憲政, 天野宏一, 竹内勤. リウマチ性疾患におけるタクロリムスの有用性. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2006 年 4 月, 長崎

長澤逸人, 亀田秀人, 西英子, 関口直哉, 武井博文, 小川祥江, 鈴木勝也, 津坂憲政, 天野宏一, 竹内勤. 疾患活動性指標による関節リウマチ (RA) 患者の関節破壊進行の予測. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2006 年 4 月, 長崎

西英子, 亀田秀人, 小川祥江, 鈴木勝也, 長澤逸人, 関口直哉, 武井博文, 津坂憲政, 天野宏一, 松村治, 御手洗哲也, 竹内勤. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2006 年 4 月, 長崎

Nagasawa N, Kameda H, Sekiguchi N, Nishi E, Takei H, Suzuki K, Amano K, Takeuchi T. Association of the joint destruction in patients with rheumatoid arthritis (RA) by the indicators of clinical disease activity and the patient's quality of life (QOL). The 12th APLAR Congress, August 2006, Kuala Lumpur, Malaysia

Okuyama A, Kameda H, Sekiguchi N, Nagasawa H, Nishi E, Takei H, Suzuki K, Amano K, Takeuchi T. Successful control of methotrexate-refractory psoriatic

arthritis with infliximab. The 12th APLAR Congress, August 2006, Kuala Lumpur, Malaysia

鈴木勝也, 武井博文, 亀田秀人, 長澤逸人, 関口直哉, 西英子, 奥山あゆみ, 小川祥江. 津坂憲政, 天野宏一, 竹内勤. 関節リウマチに対するタクロリムス療法. 第 34 回日本臨床免疫学会総会. 2006 年 10 月, 東京.

関口直哉, 西英子, 武井博文, 小川祥江, 鈴木勝也, 長澤逸人, 津坂憲政, 亀田秀人, 天野宏一, 竹内勤. 末梢血 TNF- α 産生能を指標としたインフリキシマブ有効性予測に関する検討. 第 34 回日本臨床免疫学会総会. 2006 年 10 月, 東京.

奥山あゆみ, 亀田秀人, 関口直哉, 天野宏一, 竹内勤. 乾癬性関節炎に対するインフリキシマブ療法の有用性. 第 34 回日本臨床免疫学会総会. 2006 年 10 月, 東京.

Suzuki K, Takei H, Kameda H, Nagasawa H, Sekiguchi N, Nishi E, Ogawa H, Tsuzaka K, Amano K, Takeuchi T. Efficacy and safety of tacrolimus in patients with rheumatoid arthritis in clinical practice: Significant role of blood concentration measurement for preventing severe adverse events. 70th Annual Scientific meeting of ACR, November 2006, Washington DC, USA.

奥山あゆみ, 西英子, 亀田秀人, 関口直哉, 長澤逸人, 鈴木勝也, 武井博文, 天野宏一, 竹内勤. 2 度の MTX 投与に関連して異なる病像の呼吸器障害を呈した関節リウマチ (RA) の 1 例. 第 17 回日本リウマチ学会関東支部学術集会. 2006 年 12 月, 東京.

H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

特になし。

【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 ***

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
田中良哉	シェーグレン症候群	山口 徹、北原光夫 編	医学書院	2006
		今日の治療指針 2006年版－私はこう治療している	東京	600-602
田中良哉	細胞認識と接着分子	金澤一郎、北原光夫、山口 徹、小俣政男 編	医学書院	2006
		内科学	東京	54-58
田中良哉	血管炎症候群	山口 徹、北原光夫、福井次矢 編	医学書院	2007
		今日の治療指針 2007年版－私はこう治療している	東京	589-591
Atsumi T, Amengual O.	Genetics of antiphospholipid syndrome	Khamashta MA	Springer	2006
		Hughes Syndrome	London	521-31
渥美達也、小池隆夫	抗リン脂質抗体症候群	浅野茂隆、池田康夫、内山 卓	文光堂	2006
		三輪血液病学 第3版	東京	1772-6
渥美達也	ループスアンチコアグラントと抗カルジオリピン抗体	池田康夫	メディカルレビュー社	2006
		血栓症ナビゲーター	東京	104-5
猪熊茂子	ステロイド治療－駒込アレ膠プロトコール	水島 裕、川合眞一 編	中山書店	2006
		ステロイドの使い方 (コツと落とし穴)	東京	114
猪熊茂子	膠原病の難治性病態		(中) 日本リウマチ学会	2006
		第50回 (中) 日本リウマチ学会総会・学術集会 アニュアルコースレクチャー		44-52
吉田 希、猪熊茂子	薬疹と肝障害	塩原哲夫 編	文光堂	2006
		皮膚科診療プラクティス Dermatology Practice	東京	256-258
猪熊茂子	「アトピー」を理解するためのキーワード	山田 真 監修	株式会社ジャパンマニスト社	2006
		みんなで子育て！からだ編	静岡	156-159
猪熊茂子	膠原病に伴う肺障害	山口 徹、北原光夫、福井次夫 編	医学書院	2007
		2007 今日の治療指針	東京	608
亀田秀人	全身性エリテマトーデスの精神神経症状とステロイド療法との関連	水島 裕、川合眞一 編	中山書店	2006
		ステロイドの使い方、コツと落とし穴	東京	166
竹内 勤、亀田秀人	中長期的予後を見据えたステロイド療法	水島 裕、川合眞一 編	中山書店	2006
		ステロイドの使い方、コツと落とし穴	東京	100-101
長澤逸人、亀田秀人、竹内 勤	血液および尿検査	守屋秀繁、糸満盛憲、内田淳正、荻野利彦、黒坂昌弘、戸山芳昭 編	文光堂	2006
		整形外科診療実践ガイド	東京	98-100
亀田秀人	NSAID による無菌性髄膜炎	水島 裕、川合眞一 編	中山書店	2006
		NSAID の使い方、コツと落とし穴	東京	150
亀田秀人、竹内 勤	関節リウマチ	石黒直樹、川合眞一、森田育男、山中 寿 編	メディカルレビュー社	2006
		ファーマナビゲーター COX-2 阻害薬編	東京	112-121

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
Saegusa J, Kawano S, Kumagai S.	Oxidative stress and autoimmune diseases.	Keshav K Singh	Imperial college press	2006
		Oxidative stress, disease and cancer	London	461-475
熊谷俊一、 豆原 彰	39. 血清補体価 (CH50)、 C3、C4、検査値のみかた	改訂 3 版 中井利昭 編	中外医学社	2006
			東京	132-133
熊谷俊一、 豆原 彰	40. 免疫複合体、検査値の みかた	改訂 3 版 中井利昭 編	中外医学社	2006
			東京	134-135
西郷勝康、 熊谷俊一	4. 免疫学的検査、B. 免疫細胞、 好中球機能	Medical Practice 編集委員会 編集、 編者：和田 攻、大久保昭行、 矢崎義雄、大内尉義	文光堂	2007
		臨床検査ガイド 2007-2008	東京	703-705
原まさ子	今後の DMARDs (イグラチ モド)	川合眞一、山本一彦、田中良哉	日本医学出版	2006
		抗リウマチ薬 Q&A	東京	6164 96-98 127-129
原まさ子	関節リウマチにおけるステ ロイド治療	水島 裕	中山書店	2006
		ステロイドの使い方 ーコツと落とし穴	東京	24-25
原まさ子	強皮症・筋炎	塩沢俊一	日本医事新報社	2006
		よくわかる病態生理学	東京	43-55
平形道人	多発性筋炎・皮膚筋炎	泉 孝英 編集主幹	日経メディカル開発	2006
		「ガイドライン外来診療 2006、第 6 版」	東京	378-380
平形道人	リウマチ性疾患・膠原病 / 全身性エリテマトーデス	慶應義塾大学医学部内科学教室 編集	南江堂	2006
		内科研修マニュアル、改訂第 2 版	東京	536-539
平形道人	リウマチ性疾患・膠原病 / 多発性筋炎・皮膚筋炎	慶應義塾大学医学部内科学教室 編集	南江堂	2006
		内科研修マニュアル、改訂第 2 版	東京	544-547
平形道人	多発性筋炎 / 皮膚筋炎	住田孝之 編集	診断と治療社	2006
		Expert 膠原病・リウマチ学 (第 2 版)	東京	282-297
広畑俊成	14. 膠原病及び類縁疾患 ベーチェット病 (内科)	山口 徹、北原光夫、福井次矢 総編集	医学書院	2006
		今日の治療指針 2006 (ポケット版)	東京	608-610
広畑俊成	6. 抗リウマチ薬各論ー本邦 既承認薬 6-2 免疫抑制薬 4. タクロリムス	川合眞一 編集	南江堂	2006
		抗リウマチ薬の選び方と使い方	東京	52-54
広畑俊成	7. 抗リウマチ薬各論ー本邦 未承認薬 7-2 免疫抑制薬 1. アザチオプリン、2. シク ロホスファミド、3. シクロ スポリン	川合眞一 編集	南江堂	2006
		抗リウマチ薬の選び方と使い方	東京	81-89
広畑俊成	III. 骨・関節疾患 1. 骨粗 鬆症、2. 関節リウマチ、3. 変 形性関節症	石崎高志、鎌滝哲也、望月真弓 編集	南江堂	2006
		薬物療法学	東京	205-220
広畑俊成	第 4 部疾患としてみた膠原 病・リウマチ “膠原病” H.Behçet 病	住田孝之 編集	診断と治療社	2006
		「EXPERT 膠原病・リウマチ」改定第 2 版	東京	328-337

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
Tsujimura S, Saito K, Kohno K, <u>Tanaka Y.</u>	Fragmented hyaluronan induces transcriptional up-regulation of the multidrug resistance-1 gene in CD4+ T cells.	J Biol Chem	281	38089-97	2006
Tanaka Y.	Anti-CD20 and other novel biotherapies for systemic lupus erythematosus.	APLAR J Rheumatol	9	413-418	2006
Fujii Y, Fujii K, <u>Tanaka Y.</u>	Attempt to correct abnormal signal transduction in T lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients.	Autoimmunity Rev	5	143-144	2006
<u>Tanaka Y.</u> , Tokunaga M.	Rituximab reduces both quantity and quality of B cells in SLE.	Rheumatology	45	122-123	2006
Hurley MM, Okada Y, xiao L, <u>Tanaka Y.</u> , Ito M, Okimoto N, Nakamura T, Rosen CJ, Doetschman T, Coffin JD.	Impaired bone anabolic response to parathyroid hormone in Fgfs ^{-/-} and Fgf2 ^{+/-} mice.	Biochem Biophys Res Commun	341	989-994	2006
Tsukamoto H, Nagafuji K, Horiuchi T, Miyamoto T, Aoki K, Takase K, Henzan H, Himeji D, Koyama T, Miyake K, Inoue Y, Nakashima H, Otsuka T, <u>Tanaka Y.</u> , Nagasawa K, Harada M.	A phase I-II trial of autologous peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of refractory autoimmune disease.	Ann Rheum Dis	65	508-514	2006
Mine S, Okada Y, Tanikawa T, Kawahara C, Tabata T, <u>Tanaka Y.</u>	Increased expression levels of monocyte CCR2 and monocyte chemoattractant protein-1 in patients with diabetes mellitus.	Biochem Biophys Res Commun	344	780-785	2006
Fujii Y, Fujii K, Iwata S, Suzuki K, Azuma T, Saito K, <u>Tanaka Y.</u>	Abnormal intracellular distribution of NFAT1 in T lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus and characteristic clinical features.	Clin Immunol	119	297-306	2006
Wang B, Tsukada J, Higashi T, Mizobe T, Matsuura A, Mouri F, Sawamukai N, Ra C, <u>Tanaka Y.</u>	Growth suppression of human mast cells expressing constitutively active c-kit receptors by JNK inhibitor SP600125.	Genes Cells	11	983-992	2006
Nakano K, Saito K, Mine S, Matsushida S, <u>Tanaka Y.</u>	CD44 signaling up-regulates Fas Ligand expression on T cells leading to activation-induced cell death.	Apoptosis	12	45-54	2007
Yamanaka H, <u>Tanaka Y.</u> , Sekiguchi N, Inoue E, Saito K, Kameda H, Iikuni N, Nawata M, Amano K, Shinozaki M, Takeuchi T.	Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan (RECONFIRM).	Mod Rheumatol	17	28-32	2007
Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, <u>Tanaka Y.</u>	Relevance of multidrug resistance 1 and P-glycoprotein to drug resistance in patients with systemic lupus erythematosus.	Histol Histopathol	22	465-468	2007
Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, Imura Y, Fujii T, Nakayamada S, Tsujimura S, Nawata M, Iwata S, Azuma T, Mimori T, <u>Tanaka Y.</u>	Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system.	Ann Rheum Dis		in press	

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakano K, Okada Y, Saito K, Tanikawa R, Sawamukai N, Sasaguri Y, Kohro T, Wada Y, Kodama M, <u>Tanaka Y.</u>	Rheumatoid synovial endothelial cells produce macrophage-colony stimulating factor leading to osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis.	Rheumatology		in press	
Nakayamada S, Saito K, Nakano K, <u>Tanaka Y.</u>	β 1 integrin transduces an activation signal in T cells of patients with systemic lupus erythematosus.	Arthritis Rheum		in press	
Tanaka Y.	B cell-targeting therapy using anti-CD20 antibody rituximab in inflammatory autoimmune diseases.	Internal Medicine		in press	
Miyakis S, Lockshin MD, <u>Atsumi T</u> , Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHW, de Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA.	International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome.	J Thromb Haemost	4	295-306	2006
Mizumoto H, Maihara T, Hiejima E, Shiota M, Hata A, Seto S, <u>Atsumi T</u> , Koike T, Hata D.	Transient antiphospholipid antibodies associated with acute infections in children: a report of three cases and a review of the literature.	Eur J Pediatr	165	484-8	2006
Furukawa S, Yasuda S, Amengual O, Horita T, <u>Atsumi T</u> , Koike T.	Protective effect of pravastatin on vascular endothelium in patients with systemic sclerosis: a pilot study.	Ann Rheum Dis	65	1118-20	2006
Amengual O, <u>Atsumi T</u> , Koike T.	Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome: roles of anticardiolipin antibodies in thrombosis and fibrinolysis.	APLAR J Rheumatol	9	377-86	2006
Koike T, <u>Atsumi T</u> .	"Resurrection of Thrombin" in the pathophysiology of the antiphospholipid syndrome.	Arthritis Rheum		in press	
Furusaki A, Jodo S, Yamashita Y, Amasaki Y, <u>Atsumi T</u> , Koike T.	TRAIL-mediated cytotoxicity: Impact of sTRAIL and vTRAIL microvesicles.	J Biol Sci	6	150-9	2006
Inokuma S.	Clinical approach to hypereosinophilia-associated diseases	Arerugi	55	17-21	2006
Sato T, Hagiwara K, Matsuda I, Takemura T, <u>Inokuma S</u> , Akiyama O.	A case of rheumatoid arthritis complicated by two different types of lymphoproliferative disorder.	Clin Exp Rheumatol	24	722	2006
<u>Inokuma S</u> , Kono H, Kohno Y, Hiramatsu K, Ito K, Shiratori K, Yamazaki J, Nakayama H, Shoda H, Tanaka Y.	Methotrexate-induced lung injury in patients with rheumatoid arthritis occurs with peripheral blood lymphocyte count decrease	Ann Rheum Dis	65	1113-1114	2006
Sato T, Hanaoka R, Ohshima M, Miwa Y, Okazaki Y, Yajima N, Ishizashi H, Matsumoto M, Fujimura Y, <u>Inokuma S</u> .	Analyses of ADAMTS13 activity and its inhibitor in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura secondary to connective tissue diseases: Observations in a single hospital	Clin Exp Rheumatol	24	454	2006
金井美紀	リウマチ性疾患と血漿交換療法 3) 抗リン脂質抗体症候群	リウマチ科	35	235-239	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
金井美紀、高崎芳成	多発性筋炎・皮膚筋炎の診断と治療の問題点・悪性腫瘍の合併とその臨床的特徴	リウマチ科	37	114-116	2007
Takeuchi T, Amano K, <u>Kameda H.</u>	Impact of TNF inhibitors on rheumatoid arthritis.	Inflammation and Regeneration	26	148-159	2006
<u>Kameda H.</u> , Takeuchi T.	Recent advances in the treatment of interstitial lung disease in patients with polymyositis/dermatomyositis.	Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets	6(4)	409-415	2006
<u>Kameda H.</u> , Sekiguchi N, Nagasawa H, Amano K, Takei H, Suzuki K, Nishi E, Ogawa H, Takeuchi T.	Development and validation of handy rheumatoid activity score with 38 joints (HRAS38) in rheumatoid arthritis patients receiving infliximab.	Mod Rheumatol	16	381-388	2006
<u>Kameda H.</u> , Okuyama A, Tamaru J-I, Itoyama S, Iizuka A, Takeuchi T.	Lymphomatoid granulomatosis and diffuse alveolar damage associated with methotrexate therapy in a patient with rheumatoid arthritis.	Clin Rheumatol	in press		
Yamanaka H, Tanaka Y, Sekiguchi N, Inoue E, Saito K, <u>Kameda H.</u> , Iikuni N, Nawata M, Amano K, Shinozaki M, Takeuchi T.	Retrospective study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan (RECONFIRM).	Mod Rheumatol	in press		
竹内 勤、 <u>亀田秀人</u> 、天野宏一	抗リウマチ薬の薬剤性肺障害	日本医師会雑誌	134(11)	2148-2153	2006
<u>亀田秀人</u>	膠原病による間質性肺炎の診断と治療	日本医事新報	4271	105	2006
<u>亀田秀人</u> 、竹内 勤	抗リウマチ薬による間質性肺炎、結核	Orho Community	18	7-8	2006
<u>亀田秀人</u> 、奥山あゆみ、関口直哉	乾癬性関節炎に対する TNF 阻害薬の効果	リウマチ科	35	397-401	2006
長澤逸人、 <u>亀田秀人</u> 、竹内 勤	生物学的製剤による抗サイトカイン療法	Medicina	43	972-975	2006
<u>亀田秀人</u> 、竹内 勤	エタネルセプト：使い方と市販後調査	Mebio	23	52-58	2006
<u>亀田秀人</u>	エタネルセプトの使い方と注意すべき副作用	治療	89(2)	308-312	2007
Ogawa H, <u>Kameda H.</u> , Nagasawa H, Sekiguchi N, Takei H, Tsuzaka K, Amano K, Takeuchi T.	Prospective study of low-dose cyclosporine A in patients with refractory lupus nephritis.	Mod Rheumatol	in press		
Sato I, Taniguchi T, Ishikawa Y, Kusuki M, Hayashi F, Mukai M, Kawano S, Yamashita S, <u>Kumagai S.</u>	The lipoprotein fraction between VLDL and LDL detected by biphasic agarose gel electrophoresis reflects serum remnant lipoprotein and Lp8a) concentrations.	J Atheroscler Thromb	13	55-91	2006
Tsuji G, Koshihara M, Nakamura H, Kosaka H, Hatachi S, Kurimoto C, Kurosaka M, Hayashi Y, Yodoi J, <u>Kumagai S.</u>	Thioredoxin protects against joint destruction in a murine arthritis model.	Free Radical Biology Medicine	40	1721-1731	2006

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Shirakawa T, Acharya B, Kinosita S, <u>Kumagai S</u> , Gotoh A, Kawabata M.	Decreased susceptibility to fluoroquinolones and gryA gene mutation in the Salmonella enterica serovar Typhi and Paratyphi A isolated in Katomandu, Nepal, in 2003.	Diagn Micr Infec Dis	54	299-303	2006
Morinobu A, Wang B, Liu J, Yoshiya S, Kurosaka M, <u>Kumagai S</u> .	Trichostatin A cooperates with Fas-mediated signal to induce apoptosis in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts.	J Rheumatol	33	1052-1060	2006
Moriyama M, Hayashi N, Ohyabu C, Mukai M, Kawano S, <u>Kumagai S</u> .	Performance Evaluation and Cross-reactivity from Insulin Analogs with ARCHITECT Insulin Assay.	Clin Chem	52	1423-1426	2006
Saigo K, Hashimoto M, Hara I, Hayashi N, Takenokuchi M, <u>Kumagai S</u> .	Repeated blood donation from elderly patients for autologous transfusion dose not affect T-cell subsets.	Medical Postgraduates	44	324-326	2006
Takenokuchi M, Saigo K, Nakamachi Y, Kawano S, Hashimoto M, Fujioka T, Koizumi T, Tatsumi E, <u>Kumagai S</u> .	Troglitazone inhibits cell growth and induces apoptosis of B-ALL cells with t(14;18)	Acta Haematologica	116	30-40	2006
Morinobu S, Morinobu A, Kanagawa S, Hayashi N, Nishimura K, <u>Kumagai S</u> .	Glutathione S-transferase gene polymorphisms in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Clin Exp Rheumatol	24	268-273	2006
Miyachi H, Miki I, Aoyama N, Shirasaka D, Matsumoto Y, Toyoda M, Mitani T, Morita Y, Tamura T, Kinoshita S, Okano Y, <u>Kumagai S</u> , Kasuga M	Primary Levofloxacin Resistance and gyrA/B Mutations Among Helicobacter pylori in Japan.	Helicobacter	11	243-249	2006
Hatachi S, Nakazawa T, Morinobu A, Kasagi S, Kogata Y, Kageyama G, Kawano S, Koshiha M, <u>Kumagai S</u> .	A pediatric patient with neuro-Behcet' s disease.	Mod Rheumatol	16	321-323	2006
<u>熊谷俊一</u> 、 <u>河野誠司</u>	膠原病におけるステロイド性骨粗鬆症と骨折	Rheumatology Clinical Update	13	36-41	2006
<u>小柴賢洋</u> 、 <u>西村邦宏</u> 、 <u>林 伸英</u> 、 <u>荒木智奈美</u> 、 <u>熊谷俊一</u>	関節リウマチの血清マーカー	臨床リウマチ	18	358-362	2006
<u>大藪智奈美</u> 、 <u>林 伸英</u> 、 <u>杉山大典</u> 、 <u>梅津道夫</u> 、 <u>向井正彦</u> 、 <u>河野誠司</u> 、 <u>熊谷俊一</u>	腎機能検査における血清シスタチンCの有 用性	臨床病理	54	1204-1208	2006
<u>西郷勝康</u> 、 <u>浄慶幸江</u> 、 <u>橋本 誠</u> 、 <u>岸本麻奈美</u> 、 <u>松永恭子</u> 、 <u>炬口真理子</u> 、 <u>櫻井孝介</u> 、 <u>川光秀昭</u> 、 <u>藤井正彦</u> 、 <u>熊谷俊一</u>	Magnetic Resonance Imaging (MRI) 検査の 好中球機能への影響について	臨床病理	54	458-462	2006