

200631027A

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

関節リウマチの重症化防止のための臨床的早期診断法と早期重症化診断法に関する研究

平成18年度 総括研究報告書

主任研究者 村澤 章

平成19（2007）年 4月

## 目 次

### I. 総括研究報告

関節リウマチの重症化防止のための臨床的早期診断法と早期重症化診断法に関する研究	-----	1
村澤 章		

### II. 分担研究報告

1. 臨床的所見を重視した早期リウマチ診断法に関する研究	-----	6
羽生 忠正		
2. 10年前に早期診断早期 DMARDs を開始した関節リウマチ患者のアウトカムに関する研究	-----	10
衛藤 義人		
3. 関節鏡を用いた早期確定診断法に関する研究	-----	15
井上 和彦		
4. 関節リウマチの早期重症化（関節破壊）指標に関する研究	-----	19
村澤 章		
5. 生物学的製剤による関節リウマチの関節破壊抑制効果に影響する因子の検討	-----	23
宮原 寿明		
6. ヒト培養滑膜細胞における MMP-1, MMP-3 産生能の検討	-----	31
高木 理彰		
7. 関節リウマチの早期重症化（呼吸器合併症における）指標に関する研究	-----	33
松田 剛正		

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	34
---------------------	-------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	
-----------------	-------	--

関節リウマチの重症化防止のための臨床的早期診断法と早期重症化診断法に関する研究

主任研究者 村澤 章 新潟県立リウマチセンター 院長

研究要旨: RA の早期診断法に求められているものは一般臨床医にも手軽に診断が可能な方法であって、従来の臨床的関節所見を利用する診断法は今も有用である。羽生らのMTP関節を加えた改良CT法は従来の臨床症状を重視したものであるが、安価で、容易に行え、早期RAでも感度、特異度も十分臨床の場に耐えられる結果が再現された。なおRF因子陰性のRAや単関節炎型に関しては従来の診断法では確定診断に至らないことが多いため、抗CCP抗体、MRIや滑膜生検などを補助診断法として今回の改良CT法に組み込まれるかを検討する必要がある。早期診断後の治療と予後に関しては、発症1年以内に受診した、10年経過観察可能であった症例を対象として早期DMARDs開始後のアウトカムを検証した結果、総じてConventional DMARDsを中心とした治療戦略では、早期診断、早期治療を開始したとしても骨破壊度、炎症度の予後に明らかな差はなかった。全身の骨破壊の進行パターンは小関節で代表されるものでなく、少なくとも非荷重関節の手関節、肘関節では発症1~2年後にいわゆる関節破壊が完成するwindow of opportunityはなく5~6年にわたりlinearに進行するパターンが認められた。さらに関節破壊が高度に進行する群は、2年後、10年後で疾患活動性評価のDAS28が高値であることが判明した。生物学的製剤で代表されるインフリキシマブの骨破壊と軟骨破壊の抑制効果には差があり、インフリキシマブ開始前のRF値が高い症例やインフリキシマブ加療中に十分にCRP値が下がらなかった症例では軟骨破壊が進んでいた。軟骨破壊ではより複雑な機序が関与しており、TNF- $\alpha$ の抑制だけでは軟骨破壊の進行抑制が不十分であることが考えられた。また骨軟骨破壊過程にMMP-1、MMP-3の関与が示唆されたが、臨床の場での検討が必要である。内科的合併症のうち、死亡例に関して見ると、呼吸器合併症例が70.2%(33例)と圧倒的に多く、更にもそのうち呼吸器感染症による者は25例を占め、関節リウマチにおける呼吸器合併症特に呼吸器感染症への対応が改めて認識された。今後は骨破壊や呼吸器以外の内科合併症などの重症化因子をさらにきめ細かく検討したうえで、重症化防止のための適切な薬剤使用指針の作成が求められる。

分担研究者:

羽生忠正 長岡赤十字病院 リウマチ科整形外科 部長  
衛藤義人 国立病院機構名古屋医療センター 統括診療部整形外科 部長  
井上和彦 東京女子医科大学東医療センター 整形外科 教授  
宮原寿明 国立病院機構九州医療センター 整形外科・リウマチ科 医長  
高木理彰 山形大学医学部整形外科 助教授  
松田剛正 鹿児島赤十字病院 リウマチ・膠原病センター 院長

できるだけ早期に疾患を確定診断し適切な薬物療法を導入し、かつ症状が進行する前に炎症を鎮静化しなければならない。本邦で使用されている診断法は数種にのぼり、一般臨床医にはなじみが少なく普及に至っていない。そのため誰でも、どこでも正確かつ簡単に使用できるよう従来の早期診断基準を再検討する時期がきた。

近年、小関節の骨破壊は5年から10年単位で徐々に進行するのではなく、1年から2年の早期に完成することが解明されてきたため、発症1年前後の早期に強力な薬物療法が導入されることが求められるようになった。さらに関節破壊重症化予測指標

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)の重症化を防止するためには、

を用いた早期重症化診断法が確立されれば、早期診断後早期治療が開始された患者の中の重症化予備軍を早期に抽出でき、強力な薬物療法の選択的使用が可能になり、重症化の防止が期待される。

そこで RA 発症から 2 年以内に初診、5 から 10 年以上経過を観察できた症例を集積し、1) 従来の RA 早期診断基準 (3 種類の診断基準; ACR, 厚生省、リウマチ学会) は早期診断に不適か、2) 重症化 (骨破壊、内科合併症、薬物抵抗) の初期におけるマーカーを検索し、臨床的早期診断法と早期重症化診断法の指針作成の目的で以下の予備調査を行った。

- 1) 臨床的所見重視早期診断法 (羽生)
- 2) 10 年前に早期診断・早期 DMARDs を開始した関節リウマチ患者のアウトカム (衛藤)
- 3) 関節鏡を用いた早期確定診断法 (井上)
- 4) 関節リウマチの上肢関節破壊早期重症化指標 (村澤)
- 5) 生物学的製剤使用下での骨破壊早期診断法 (宮原)
- 6) 検査マーカーによる骨破壊早期診断法 (高木)
- 7) 関節リウマチの呼吸器合併症における早期重症化指標 (松田)

## B. 研究方法

- 1) 発症から 1 年以内のいわゆる早期 RA 患者 112 例と、同じく発症から 1 年以内の RA 以外のリウマチ性疾患患者 98 例を解析対象とし、ACR classification tree (CT) 法で足指を入れた診断法の有用性の再検討を行い、MRI, シンチなど高額検査器機が無くとも早期診断は可能か検討した。
- 2) 1990 年代中盤に発症し 1 年以内に当院を初診し 10 年経過観察可能であった 31 症例を対象として 90 年代の早期診断と早期 DMARDs 開始のアウトカムを検証した。また対象を、A 群 15 例: 発症早期、便宜上、発症から半年以内に DMARDs を開始した RA 患者 (平均発症年齢  $53.3 \pm 6.6$  歳)、B 群 16 例: 発症から半年以後に DMARDs を開始した RA 患者 (平均発症年齢  $52.4 \pm 11.1$  歳) の 2 群に

分け比較検討した。

- 3) 発症 2 年以内に受診し膝、肩、肘、足関節の単関節炎を主訴に日常生活に支障をきたす患者 18 例を対象とし、早期 RA の診断方法として関節鏡視下診断が可能であるか、さらに生物学的製剤による効果減弱例の診断にも有効であるか調査した。
- 4) 発症 1 年以内に受診し、以後 10 年以上にわたって追跡できた 59 名、118 手関節、118 肘関節を対象とし、手関節、肘関節の 10 年間の X 線変化から重症化因子を探った。
- 5) 対象はインフリキシマブ治療を受けた RA 患者 31 例のうち有効継続例で両手単純 X 線を 100 日以上経過観察可能であった 10 例とし、生物学的製剤使用下での骨破壊早期診断法を確立するとともに、上肢非荷重関節と下肢荷重関節に分け関節破壊進行度の検討を行った。
- 6) 骨軟骨破壊過程における滑膜細胞の細胞機能を解明する目的で培養滑膜細胞を用いた細胞機能の検討するため、今回は細胞外基質の改変に関与するとされる蛋白分解酵素 MMP-1、MMP-3 産生能について検討した。
- 7) 平成 11 年度から平成 18 年度 (10 月) までに入院した関節リウマチの入院患者を対象とした。合併症から間質性肺炎を選択してその内から状態の悪化した症例を抽出し、死亡症例の内、間質性肺炎を含む呼吸器合併症の占める割合とそれ以外の原因の内訳を検討した。  
(倫理面への配慮)

すべての臨床試験はヘルシンキ宣言を遵守し、研究分担者の各施設における治験審査委員会 (IRB) の承認を得た上で行う。患者よりの検体採取、新たな治療法の臨床応用に際しては各施設倫理委員会の承認をうるとともに、インフォームドコンセントを取得して行うことを前提とする。

## C. 研究結果

- 1) 足指 MTP を加えた改良 CT 法で行うと全体の感度は 88.4% と高くなり、特異度は 88.8% と不変だった。改善点をみると、RA の定型的な X 線所見が手よりも足の MTP 関節の方に先に出現した結果と考える。

特異性を保つために6週間という時間のファクターは必要で、感度を上げるためにはCT法で、かつ足のX線所見と手関節またはMP関節の腫脹を重視した上で足の腫脹を加えることの有用性が確認された。

2) 現在までに使用したDMARDsはA群B群ほぼ同様にDMARDsの使用、switching、追加、生物学的製剤の導入が行われていた。疾患活動性評価では10年時のDAS28-ESR4をpresent DASとしたEULARの改善基準で検討するとA群ではgood responseが3例(20%:うち2例が寛解)、moderate responseが7例(46.7%)、no responseは5例(33.3%)、B群ではgood responseが6例(37.5%:うち4例が寛解)、moderate responseが3例(18.8%)、no responseは7例(43.8%)であり大差なかった。発症から10年間で関節手術を施行した症例はA群で7例(46.7%)、B群も7例(43.8%)で差はなかった。MHAQまたは1992年の慢性関節リウマチの機能分類基準(Class)を用いた10年後の機能的予後を評価でもB群でClass2の症例がやや多かった以外にはこれも特に大差なかった。総じてConventional DMARDsを中心とした治療戦略では、早期診断、早期治療を開始したとしても予後に明らかな差はなかった。

3) 単関節炎のある早期RAにおいては膝関節鏡視下所見では血管新生に富む乳頭状滑膜が膝蓋上囊、半月板周囲、前十字靭帯附着部に増生していた。肩関節においては腱板疎部のほか肩峰下滑液包において滑膜増生を認めた。足関節では脛腓関節部および距骨前方に滑膜増生を認めた。乳頭状滑膜は荷重関節に多く見られた。各早期RA診断基準と関節鏡視下滑膜所見の関連性については検討中である。さらにインフリキシマブで治療中効果減弱例は平均CRPが術前 $3.34 \pm 0.4$  mg/dlから術後30週にて $1.22 \pm 0.4$  mg/dlに改善した。ACR20は71%、ACR50は42%、ACR70は29%であった。DAS28は $5.58 \pm 0.23$ から $2.576 \pm 1.49$ に改善した。

4) 手関節の関節破壊は発症後5~6年はlinearに進行するが、その後はplateauになる。肘関節の

関節破壊も発症後linearに進行するが、手関節に比べ破壊度は弱い。初診時のDAS28-CRP(3)と10年後の関節破壊度とは相関しないが、2年後、10年後のDAS28-CRP(3)は関節破壊が高度なほど高値となった。関節破壊を防ぐためのDAS28-CRP(3)のカットオフ値は手関節で3.20、肘関節で3.06であった。

5) インフリキシマブ投与後は投与前のCRP値と比して1週目より約70%抑制されており、60週経過した後も多少の変動はあるもののCRP値は維持されていた。Sharpスコアの年増加率は0~6.7(平均1.5)であり、Sharpスコアが増加していなかった例が6/10例あった。Sharpスコアの進行に影響を及ぼす因子を検討した結果、非進行例では各回のインフリキシマブ投与直前でのCRP値の最低値(Best CRP)が全症例0.3mg/dl未満と低く、進行例は全症例0.3mg/dl以上であった。また非進行例ではインフリキシマブ投与前のリウマトイド因子が低い傾向が認められた。

6) IL-1beta添加後24時間培養のmRNAレベルはbeta-actinで補正したもので比較すると、IL-1beta添加群 / 非添加群でMMP-1: $3.56 \pm 0.27$  ( $p=0.005$ )、MMP-3: $18.34 \pm 2.24$  ( $p<0.001$ )とそれぞれ増加していた。正常ヒト滑膜細胞は非刺激下ではMMP-1、MMP-3の産生能は低かったが、IL-1beta刺激でその産生能が上昇することが示された。

7) 間質性肺炎を合併した関節リウマチ症例の内、呼吸器感染症が入院の原因となっている症例は55.1%と大半を占めている。更にその他の呼吸器合併症を含めると実に83.5%を占め、大部分が呼吸器合併症により入院している事がわかった。死亡例に関して見ると、呼吸器合併症例が70.2%(33例)と圧倒的に多く、更にその内呼吸器感染症による者は25例を占め、関節リウマチにおける呼吸器合併症特に呼吸器感染症の重要性が改めて認識された。

#### D. 考察

近年抗CCP抗体やMRI検査などが超早期に高い感度と特異度をもってRAを診断できるのでない

かと注目されている。しかしこれらの検査は高価で、いつでもどこでも誰でもできる検査手段ではない。RA の早期診断法に求められているものは一般臨床医にも手軽に診断が可能な方法であって、従来の臨床的関節所見を利用する診断法は今も有用である。羽生らの MTP を加えた改良 CT 法は従来の臨床症状を重視したものであるが、安価で、容易に行え、早期RAでも感度、特異度とも十分臨床の場に耐えられる結果が再現された。なお、RF 因子陰性の RA に関しては、今回の調査でも 20%認められ、抗 CCP 抗体を今回の改良 CT 法に組み込む方法が検討されている。単関節炎型に関しては従来の診断法では確定診断に至らないため、MRI などの画像や滑膜生検が補助診断法として期待される。特に関節鏡視下診断法は関節リウマチの病態の根源は滑膜にあるため性状の変化を十分に解析できる方法として有用で、さらに単に診断だけでなく生物学的製剤使用時においても滑膜切除により症状改善がみられ診断と治療が同時にできる利点もある。

重症化の定義は必ずしも明確でないが、重症化は身障(関節破壊)、重度(内科合併症)、難治性(高度炎症)にわけられ、各々の重症化予測因子を探ることによって、早期重症化診断法を作成し、早期重症化防止を図ることが可能である。特に関節破壊は、発症初期における高度な持続性の炎症によって骨軟骨破壊が進行性に拡大する結果であるため、早期骨破壊診断指標を見出すことは、生物学的製剤など高価であるが強力な抗炎症作用を持つ薬剤の使用指針作成にも応用できる。

早期診断後の治療と予後に関しては、発症 1 年以内に受診した、10 年経過観察可能であった症例を対象として早期 DMARDs 開始後のアウトカムを検証した結果、早期に DMARDs を使用しなかった群と、炎症度、骨破壊度、人工関節置換数などで差はなかった。

全身の骨破壊の進行パターンは小関節で代表されるものでなく、少なくとも非荷重関節の手関節、肘関節では発症 1~2 年後にいわゆる関節破壊が完成する window of opportunity はなく 5~6 年に

わたり linear に進行するパターンが認められた。さらに関節破壊が高度に進行する群は、初診時の治療開始時では関連する指標が見つからないが、2 年後、10 年後では疾患活動性評価の DAS28-CRP(3)が高値であることが判明した。インフリキシマブ継続例では手における骨破壊進行例がなく、RA における骨破壊は TNF- $\alpha$  を介した経路が重要な役割を果たしていることが示唆された。RA の軟骨については症例により抑制効果に差があり、インフリキシマブ開始前の RF 値が高い症例やインフリキシマブ加療中に十分に CRP 値が下がらなかった症例では軟骨破壊が進んでいた。軟骨破壊ではより複雑な機序が関与しており、TNF- $\alpha$  の抑制だけでは軟骨破壊の進行抑制が不十分であることが考えられるため、生物学的製剤使用ガイドライン作成には更なる検討が必要である。また骨軟骨破壊過程に MMP-1, MMP-3 の関与が示唆されたが、今後臨床の場での検討が必要である。

内科的合併症のうち、死亡例に関して見ると、呼吸器合併症例が 70.2%(33 例)と圧倒的に多く、更にそのうち呼吸器感染症による者は 25 例を占め、関節リウマチにおける呼吸器合併症特に呼吸器感染症への対応が改めて認識された。

## E. 結論

MTP を加えた改良 CT 法は従来の臨床症状を重視したものであるが、安価で、容易に行え、早期 RA でも感度、特異度とも十分臨床の場に耐えられるものであった。RF 因子陰性の RA や単関節炎型などの特殊例に関しては従来の診断法では確定診断に至らないため、MRI などの画像や滑膜生検法、さらに MMP-3、抗 CCP 抗体などが補助診断法として組み入れられる必要がある。

早期診断後の治療と予後に関しては、総じて Conventional DMARDs を中心とした治療戦略では、早期診断、早期治療を開始したとしても骨破壊度、炎症度の予後に明らかな差はなかった。

全身の骨破壊の重症化パターンはいわゆる window of opportunity が導かれた小関節に見られるような単純なものではなく、非荷重関節、荷重関節、

MTX使用下、生物学的使用下などで異なっていることが判明した。また内科合併症の中で呼吸器合併症は死亡率が高く、特に呼吸器感染症の関与が重大であった。

これらの骨破壊や内科合併症などの重症化因子をさらにきめ細かく検討したうえで、重症化防止のために適切な薬剤使用の治療戦略が求められる。

#### G. 研究発表

分担研究報告書に個々に記載

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

分担研究報告書に個々に記載

#### F. 健康危険情報

なし

## 臨床的所見を重視した早期リウマチ診断法に関する研究

分担研究者：羽生 忠正

長岡赤十字病院リウマチ科整形外科 部長

研究要旨：早期診断・早期治療のために、早期関節リウマチ診断基準が幾つか作られたが、今のところ世界的に認められたものはない。いずれも手の病変を重視しているが、足の中足趾節 (MTP) 関節の腫脹から発症してくる例や手よりも先に MTP 関節に骨びらん像を認める例を経験する。そこで、“手の X 線所見”を“手または足の X 線所見”とし、“腫脹：中手指節 (MCP) 関節と手関節”を“腫脹：MCP または手関節”に変え、これを満たしてさらに“腫脹：手または足”を満たす場合 RA と分類する MTP を加えた改良 classification tree (CT) 法を作成し、その感度と特異性を検討した。発症（推定）から 1 年以内のいわゆる早期 RA 患者 112 例と同じく発症から 1 年以内の RA 以外のリウマチ性疾患患者 98 例を解析対象とした。特異性(88.8%)を変えずに 3 ヶ月以内の感度は 82.1%、6 ヶ月以内とすると感度は 85.9%となった。リウマチ専門医は関節の腫脹を視診・触診で捉えてほしい。手と足の単純 X 線写真の読影を学び、靴下をとって足趾まで丁寧に診察することが早期診断への道である。

### A. 研究目的

Arnett FC らのアメリカリウマチ学会の分類基準 (1987 年改訂) には 7 項目中 4 項目を満たす traditional format (TF) と朝のこわばりと皮下結節を除く 5 項目をコンピュータ解析した classification tree (CT) 法とがある。TF 法の感度 80.9%、特異性 88.2%、発症から 1 年以内の症例における CT 法の感度 85%、特異性 90%と報告されている。その後早期診断・早期治療のために、早期 RA 診断基準が幾つか作られたが、今のところ世界的に認められたものはない。いずれも手の病変を重視しているが、足の中足趾節 (MTP) 関節の腫脹から発症してくる例や手よりも先に MTP 関節に骨びらん像を認める例を経験する。

そこで、“手の X 線所見”を“手または足の X 線所見”とし、“腫脹：中手指節 (MCP) 関節と手関節”を“腫脹：MCP または手関節”に変え、これを満たしてさらに“腫脹：手または足”を満たす場合 RA と分類する MTP を加えた

改良 CT 法を作成し、その感度と特異性を検討した。

### B. 研究方法

発症（推定）から 1 年以内のいわゆる早期 RA 患者 112 例と同じく発症から 1 年以内の RA 以外のリウマチ性疾患患者 98 例を解析対象とした。リウマチ性疾患の内訳は、変形性関節症 37 例、全身性エリトマトーデス 25 例、混合性結合織病 9 例、強皮症 7 例、原発性シェーグレン (SjS) 症候群 4 例、乾癬性関節炎 4 例、痛風 4 例、リウマチ性多発筋痛症 3 例、掌蹠膿疱症性関節炎 2 例、ベーチェット病 2 例、結核性関節炎 1 例であった。

(倫理面への配慮)

当院の倫理委員会の承認のもとに実施された。検体は匿名化され、個人情報と切り離された形で研究に提供された。

### C. 研究結果



これらの症例に対する TF 法の感度は 74.1%、特異度は 89.8%で、CT 法では感度 85.7%、特異度は 88.8%で、RA 112 例中 16 例が 1 年以内では RA と分類できず、非 RA の 98 例中 11 例が RA の分類基準を満たしていた (図 1)。これらの結果は Arnett らの報告とほぼ一致しており、早期 RA 例には TF 法より CT 法の方が優れていることを示している。しかし、発症から初診までの期間を 3 ヶ月ごとに分けて感度を見ると、3 ヶ月以内という超早期 (28 例) では TF 法で 53.6%、CT 法で 75.0%と低く、6 ヶ月以内 (28+36 例) では TF 法で 64.1%、CT 法で 81.3%だった。一方、MTP を加えた改良 CT 法 (図 2) で行うと全体の感度は 88.4%と高くなり、特異度は 88.8%と不変だった。改善点をみると、RA の定型的な X 線所見が手よりも足の MTP 関節の方に先に出現した結果 subset 1 が 5 例増えた。早期のため“手の X 線所見”がまだ明らかでなく“リウマトイド因子 (RF)”も陰性で“腫脹：MCP と手関節”を満たさない subset 3 の 5 例のうち 3 例は、“腫脹：MCP または手関節”を満たしてさらに“腫脹：手または足”を満たしたので RA と分類できた。このうち 2 例は 3 ヶ月以内で、1 例は 6 ヶ月以内の症例であった。したがって特異性を変えずに 3 ヶ月以内の感度は 82.1%、6 ヶ月以内とすると感度は 85.9%となった。

#### D. 考察

現在、臨床的、X 線学的、あるいは血清学的に単独で決定的な診断法はなく、幾つかの項目の集合で診断することになる。この中で日本リウマチ学会の作成した早期 RA の診断基準は、旧基準にあった関節の圧痛または他動運動痛を復活し、6 週間という関節症状や朝のこわばりの持続時間の規定がない、時間のファクターのないのが特徴となっている。しかし、感度は 87.0%と高いが特異性は 80.3%と低い。1 週間以上とした早期 RA 診断基準 (厚生省) では、それ以外の関節炎が入りこむ可能性が高いので、除外診断項目を設けて特異性をあげている。特

異性を保つために 6 週間という時間のファクターは必要で、感度を上げるためには CT 法で、かつ足の X 線所見と手関節または MCP 関節の腫脹を重視した上で足の腫脹を加えることの有用性を確認した。

近年 RA の血清中に特異的に検出される自己抗体として抗環状シトルリン化ペプチド抗体 (抗 CCP 抗体) が注目され、Schellekens GA(1998)は RA 患者血清の 76%に存在し、特異度は 96%と報告した。そこで新潟大学整形外科との共同研究 (関節痛・関節腫脹を主訴として RA 外来を受診し、ACR 分類基準を満たさなかった 70 例の検討) において、抗 CCP 抗体の測定は早期診断に有用であることを確認した。しかし、1 年後の転帰で抗 CCP 抗体陰性で ACR 分類基準を満たした抗 CCP 抗体偽陰性率が 15%認められることも明らかとなった。Galen FA ら(2004)も分類不能の関節炎を 3 年経過観察し、初診時抗 CCP 抗体陽性例は 93%で ACR の基準を満たしたが、抗 CCP 抗体偽陰性率が 25%に認めたと報告している。したがって、血液検査のみでは早期診断は無理で、抗 CCP 抗体以外の有用な項目として、多関節炎、対称性関節炎、X 線所見 (骨びらん) を挙げている。

RF 陰性の RA に関しては、今回の調査でも 20%認められた。抗 CCP 抗体を今回の改良 CT 法に組み込めないか検討中であるが、RF 陰性で抗 CCP 抗体が陽性になることは少ないので、SjS などの鑑別に特異性を生かせたらと考えている。単関節炎型に関しては、MRI や超音波などの画像や滑膜生検を行って 1 例 1 例対応するしかない。

#### E. 結論

リウマチ専門医は関節の腫脹を視診・触診で捉えてほしい。滑膜の腫脹と持続性の有無を重視すべきである。手と足の単純 X 線写真の読影を学び、靴下をとって足趾まで丁寧に診察することが早期診断への道である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

(下記の発表を投稿準備中)

2. 学会発表

近藤直樹, 荒井勝光, 村井丈寛, 藤澤純一, 羽生忠正: リウマチ外来における抗 CCP 抗体の有  
用性. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会,

長崎, 2006 年 4 月 23~26 日

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

なし

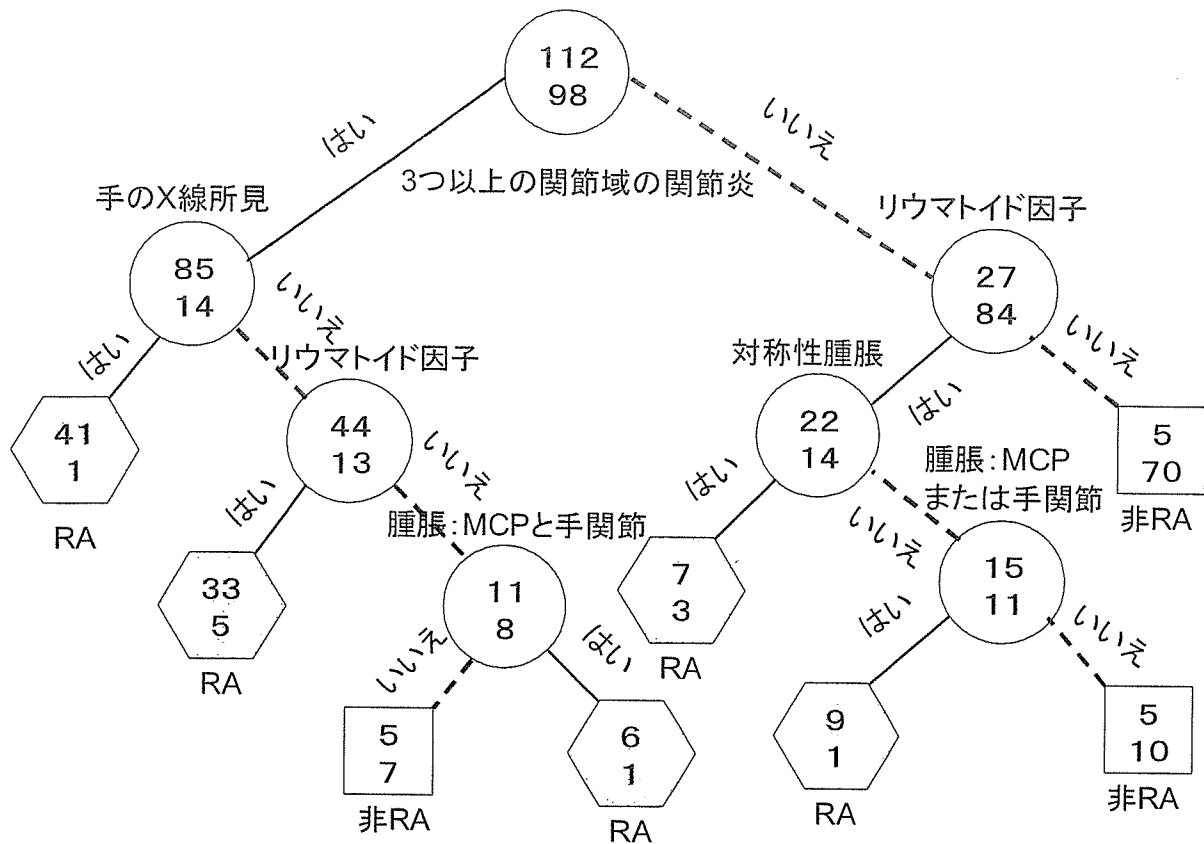


図 1. Arnett らの classification tree (CT)法による早期 RA の分類結果

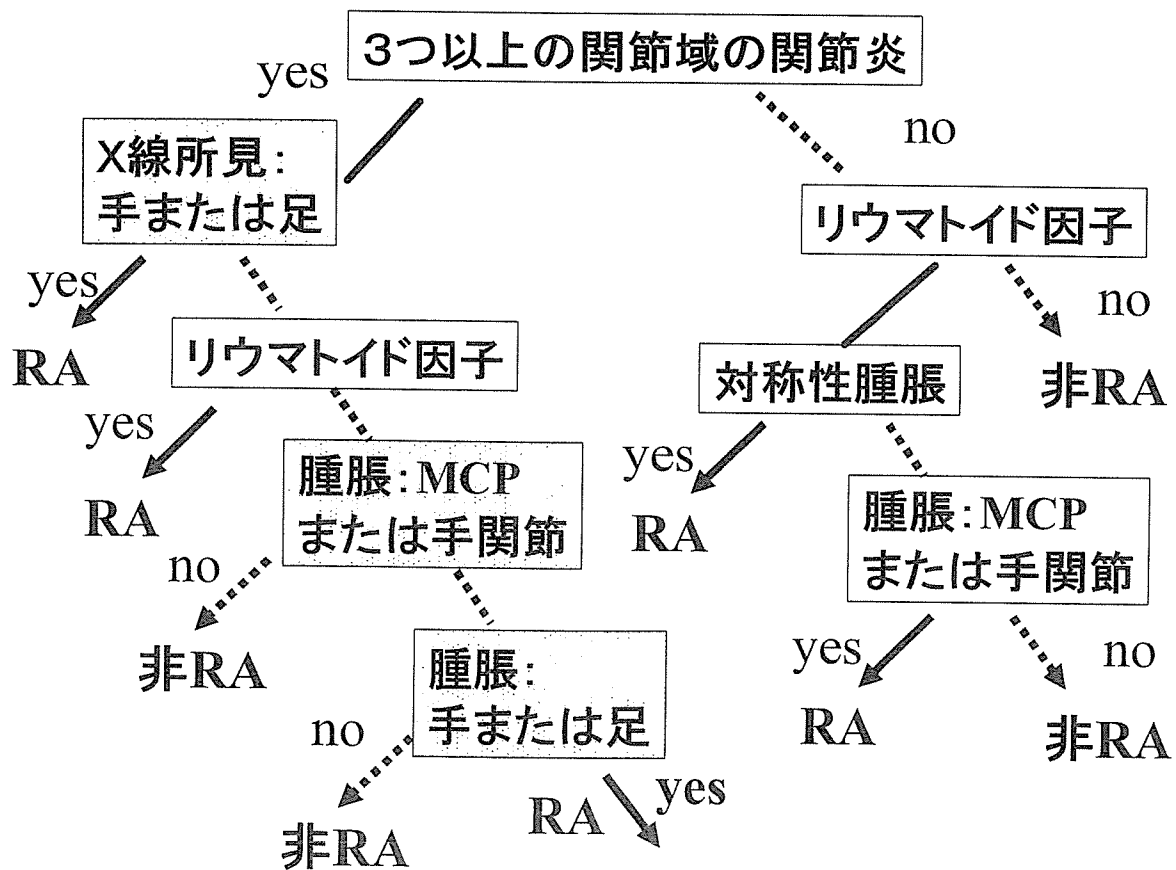


図 2. 臨床的所見（手と足の関節腫脹）を重視した早期リウマチ診断法

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

10年前に早期診断早期 DMARDs を開始した関節リウマチ患者のアウトカムに関する研究

分担研究者 衛藤義人 国立病院機構名古屋医療センター整形外科 部長  
研究協力者 金子敦史 国立病院機構名古屋医療センター整形外科 医師

研究要旨：1990年代中盤に発症し1年以内に当院を初診し10年経過観察可能であった31症例を対象として90年代の早期診断と早期DMARDs開始のアウトカムを検証することを目的とした。また対象を、A群15例：発症早期、便宜上、発症から半年以内にDMARDsを開始したRA患者（平均発症年齢 $53.3 \pm 6.6$ 歳）、B群16例：発症から半年以後にDMARDsを開始したRA患者（平均発症年齢 $52.4 \pm 11.1$ 歳）の2群に分け比較検討した。現在までに使用したDMARDsはA群B群ほぼ同様にDMARDsの使用、switching、追加、生物学的製剤の導入が行われていた。疾患活動性評価では10年時のDAS28-ESR4をpresent DASとしたEULARの改善基準で検討するとA群ではgood responseが3例（20%：うち2例が寛解）、moderate responseが7例（46.7%）、no responseは5例（33.3%）、B群ではgood responseが6例（37.5%：うち4例が寛解）、moderate responseが3例（18.8%）、no responseは7例（43.8%）であり大差なかった。発症から10年間で関節手術を施行した症例はA群で7例（46.7%）、B群も7例（43.8%）で差はなかった。MHAQまたは1992年の慢性関節リウマチの機能分類基準（Class）を用いた10年後の機能的予後を評価でもB群でClass2の症例がやや多かった以外にはこれも特に大差なかった。総じてConventional DMARDsを中心とした治療戦略では、早期診断、早期治療を開始したとしても予後に明らかな差はなかった。

#### A. 研究目的

1990年代中盤、現在から約10年前、本邦では1987年のアメリカリウマチ学会による関節リウマチの診断基準（以下ARAの診断基準）が普及する一方で、関節リウマチ（以下RA）の早期診断早期治療が重要視され、本邦独自の日本リウマチ学会による早期慢性関節リウマチの診断基準（以下JRAの早期診断基準）や厚生省早期慢性関節リウマチの診断基準（以下厚生省の早期診断基準）が作成された。さらにそれらの早期診断基準を満たせば、抗リウマチ剤（以下DMARDs）を疾患活動性に応じて、十分な患者教育のもと、開始することが推奨された。

当時のDMARDsは、現在でいう、いわゆるConventional DMARDs、Traditional DMARDsで、その主流は注射用金剤（以下

GST）、2種類のSH基剤、Dペニシラミン（以下DPC）とブシラミン（以下BUC）、スルファサラゾピリジン（以下SSZ）、アクタリット（以下ACT）、経口金剤リドーラ（以下AF）などであった。前者3剤をa群DMARDs（効果は強いが副作用に注意が必要）、後者3剤をb群DMARDs（効果は弱いが副作用が少なく高齢者に適切）に分類され、診断後は疾患活動性に応じて、また、担当医の使い慣れた薬剤を使用することが推奨されていた。特に本邦ではGSTの愛好家が多く、当院でもまずは、GSTをfirst line DMARDとして使用していた。また、現在、本邦で最も主として使用されているDMARDs、EBMの観点からも推奨されている免疫抑制剤メトトレキサートMTXは、当時RAには未承認薬で、上記の薬剤でコントロールがつかない場合、最

後の切り札として使用されていて、現在ほどは普及していなかった。

本研究班では共同臨床研究の一つに 10 年経過観察が可能であった関節リウマチ症例の発症当時の状況やその後の治療状況の調査、長期の疾患活動性の検討(DAS28 を中心に)、関節破壊予後調査、合併症の調査を挙げている。本稿では名古屋医療センターの初年度の研究題目として、自験例で、90 年代中盤に発症し 1 年以内に当院を初診し、その後、長期経過観察可能であった症例を抽出し、早期から(便宜上発症から半年以内)に DMARDs を開始した RA 患者のアウトカムを、対照例を置いて比較検討し、今後の共同臨床研究の前研究とすることを目的とした。

## B. 研究方法

対象は以下の基準を満たし発症早期から 10 年間、当院で加療を受けている RA 患者 31 例である。

1. 1994 年 1 月から 1996 年 12 月の 3 年間に RA を発症した
2. 発症から 1 年以内に当院を初診し RA の診断を受けた(当時の診断の記録が残っている)
3. 2006 年 12 月現在、当院通院中である(10 年後のアウトカムが調査可能である)

上記基準を満たした症例は 34 例認められたが、発症から現在まで DMARDs の使用歴が全くなかった 3 例は研究対象から除外した。そして早期診断早期治療のアウトカムを検証すべく、31 例を以下の 2 群に分類し比較検討した。

A 群 15 例：発症早期、便宜上、発症から半年以内に DMARDs を開始した RA 患者(平均発症年齢  $53.3 \pm 6.6$  歳)

B 群 16 例：発症から半年以後に DMARDs を開始した RA 患者(平均発症年齢  $52.4 \pm 11.1$  歳)

検討項目は

1. 診断当時の状況として ARA の診断基準、JRA の早期診断基準、厚生省の早期診断基準のいくつの項目を満たしていたか
  2. 現在までに使用した DMARDs の比較
  3. DAS28-ESR4 による疾患活動性(発症 10 年後、10 年間の平均 DAS28、EULAR の改善基準)
  4. 関節手術歴の検討(人工関節置換術の有無、小関節の手術歴の有無)・・・関節破壊予後の検証
  5. MHAQ または 1992 年の慢性関節リウマチの機能分類基準を用いた 10 年後の機能的予後
- を調査し主として 10 年後のアウトカムを比較検討した。

## C. 研究結果

### 1. 診断当時の比較

A 群では 1987 年の ARA の診断基準を満たす症例は 13 例(86.7%)、厚生省の早期診断基準を満たす症例は 15 例(100%)、JRA の早期診断基準も 15 例(100%)であった。しかし、B 群では ARA の診断基準を満たす症例は 9 例(56.3%)、厚生省の早期診断基準を満たす症例は 12 例(75%)、JRA の早期診断基準は 15 例(93.8%)であった。A 群では早期診断基準を初診時から満たし、その直後から DMARDs が投与されたが B 群では ARA の診断基準、厚生省の早期診断基準を満たさない症例、グレイゾーンの症例が存在し、経過観察後、病態の悪化を待って DMARDs が投与されたと推察された。ただし、初診時の疾患活動性は決して A 群が高かったわけではなく、平均 CRP は A 群で  $3.3 \pm 3.4$ 、B 群で  $3.3 \pm 3.2$  と差なく DAS28-ESR4 は A 群  $5.6 \pm 6.9$ 、B 群  $5.1 \pm 1.1$  と、やや A 群がやや高かったが大差はなかった。

### 2. 使用した DMARDs の比較

結果を述べる前に当時から現在に至る当院

の DMARDs の治療戦略の概要を説明する。先に述べたように 90 年代中盤期には診断後は疾患活動性に応じて、担当医の使い慣れた DMARDs から開始されることが多かった。さらに当院では基本的に DMARDs は単剤使用の switching を原則とし、併用はほとんど行っていない。

第 1 選択薬剤としては、診断基準を満たしていない場合や疾患活動性が軽度な場合には b 群から SSZ か ACT や AF が選択され、疾患活動性が中等度から高度な場合には a 群から、GST か BUC が選択されていた (第 1 段階)。次に第 1 選択薬剤が効果なし、あるいは効果減弱、あるいは副作用で中止と、switching が必要になった場合は、第 2、3 選択薬剤として、GST か BUC か SASP が使用されていた (第 2 段階) それでもコントロールがつかない場合、MTX が使用されていた (第 3 段階)。さらに MTX でコントロールがつかない場合、残っている Conventional DMARDs か、DMARDs の併用療法、最近では生物学的製剤の併用、新規免疫抑制剤タクロリムスが選択されていた (第 4 段階)。全症例について DMARDs の経過を詳細に述べると煩雑でわかりにくいので、今回は、10 年間に DMARDs の使用が上記のどの段階まで進んだかを比較検討した。

	1 段階	2 段階	3 段階	4 段階
A 群	5 例	3 例	5 例	2 例
B 群	5 例	4 例	5 例	2 例

表 1 : DMARDs の使用段階での比較

1 剤使用で 10 年近く疾患活動性がコントロール可能であったのは A 群 B 群ともに 5 例、長期使用可能であった第 1 選択薬剤は A 群が GST3 例、BUC1 例、ACT1 例、B 群は GST3 例、SSZ1 例、AF1 例であった。

1 回以上 Conventional DMARDs の変更がなされるも MTX に至らずにコントロール良

好となった第 2 段階は A 群 3 例、B 群 4 例であった。最終 DMARDs は A 群が BUC2 例、SSZ1 例、B 群は GST1 例、BUC2 例、SSZ1 例であった。

MTX が使用され、その後 MTX 単剤で治療を受けている第 3 段階は A 群 B 群ともに 5 例であった。

MTX 使用にもかかわらず、コントロールがつかず、現在までに治療法の変更あるいは追加が行われた第 4 段階は A 群 B 群ともに 2 例であった。A 群は MTX にインフリキシマブ併用が 1 例、エタネルセプト併用が 1 例、いずれも生物学的製剤併用であった。B 群はインフリキシマブ併用が 1 例、新規免疫抑制剤タクロリムス単剤使用が 1 例であった。

総じて A 群 B 群は、ほぼ同様に DMARDs の使用、さらには switching、追加、MTX の導入、さらに生物学的製剤の導入が行われていた。

### 3. DAS28-ESR4 の比較 一疾患活動性のアウトカム一

	初診時	10 年間平均	10 年時
A 群	5.6±6.9	4.4±1.2	4.4±1.5
B 群	5.1±1.1	3.9±1.0	3.9±1.7

表 2 DAS28-ESR4 の比較

10 年間の DAS28-ESR4 の結果を示す。初診時に比して 10 年後の疾患活動性のコントロールは比較的良好 (moderate response) と思われた。初診時から A 群 B 群間には 0.5 程度、差があり、その後も同様に平均値は推移している。10 年時の DAS28-ESR4 を present DAS とした EULAR の改善基準で個々の症例を検討すると A 群では good response が 3 例 (20% : うち 2 例が寛解)、moderate response が 7 例 (46.7%)、no response は 5 例 (33.3%)、B 群では good response が 6 例 (37.5% : うち 4 例が寛解)、moderate response が 3 例 (18.8%)、no response は 7

例（43.8％）であった。治療反応性の比較検討は難しいが、DAS28-ESR4 を 2.6 以下とした寛解率は B 群の方が高かった。

#### 4. 関節手術歴の検討・関節破壊予後の検証

	小関節手術歴のみ	人工関節置換あり
A 群	2 例	5 例
B 群	1 例	6 例

表 3 10 年間の関節手術歴の比較

発症から 10 年間で関節手術歴を有した症例は A 群は 7 例（46.7％）、B 群も 7 例（43.8％）で差は認められなかった。10 年間に下肢の多関節破壊が進行し人工関節置換術に至った症例は、A 群は 5 例（33.3％）で、内訳は 2 関節置換 3 例（両 TKA2 例、一側 THA 一側 TKA1 例）、3 関節置換 2 例（両 TKA 一側 THA1 例）、いずれも多関節置換であった。B 群は 6 例（37.5％）で、内訳は 1 関節置換 2 例（一側 THA1 例一側 TKA1 例）2 関節置換 4 例、すべて両 TKA であった。関節手術歴から推察する関節破壊の進行度も特に 2 群に差はなかった。

#### 5. 発症 10 年後の機能的予後の検証

MHAQ	0	0.1-0.8	0.9-1.6	1.7 以上
A 群	3 例	5 例	4 例	3 例
B 群	5 例	8 例	1 例	2 例

表 4 発症 10 年時の MHAQ の比較

Class	1	2	3	4
A 群	4 例	3 例	5 例	2 例
B 群	1 例	10 例	4 例	1 例

表 5 発症 10 年時の Class 分類の比較

発症 10 年後の機能障害度を MHAQ と Class 分類で調査した結果を表に示す。B 群で Class2 の症例がやや多かった以外には特に大差なかった。

#### D. 考察、E. 結論

今回我々は、2006 年度の当院通院中の 950 例の RA 症例のデータバンクから、1990 年代中盤に RA を発症し、発症早期から 10 年以上経過観察可能であった RA 症例を抽出し、10 年前の早期治療戦略のアウトカムを検証した。全体的には早期から疾患活動性に依りて Conventional DMARDs を駆使し MTX に至る治療戦略で 10 年間の平均 DAS28-ESR4 は moderate response を維持し、寛解が 2 割程度あったことは意義深い。

しかし今回の比較検討では早期治療の区切りを半年としたが、早期に Conventional DMARDs を開始したとしても、「薬剤の効果が長期間持続できた」「長期間疾患活動性が抑えられた」「関節破壊の予後さらには機能的予後がよかった」などの予想された結果は得られなかった。当然、発症早期から DMARD を投与することは関節炎を鎮め疾患活動性を抑えることは、患者の自覚症状を改善し QOL を高めることに間違えないし、短期に評価すれば良好な結果が得られたかもしれない。だが、Conventional DMARDs を中心とした治療戦略では、過去の EBM が示すように、一部の例で臨床的寛解は得られても、長期的予後は決して良好にはならないと考えた。今後は長期の検討が必要になると思われるが現在の早期からの MTX の導入、さらには生物学的製剤の治療戦略が今回の結果に比べ、どの程度長期予後を改善できるのか、さらなる検討が必要である

また、今回の retrospective study は研究方法として幾つか問題点があり、反省すべきところがあった

1. 今回の対象は、90 年代中盤に当院で早期リウマチとして診断、治療を開始した全症例ではないこと、例えば 10 年間に死亡した症例、生命予後のアウトカムを出していないこと
2. 早期診断から治療の開始の期限を

DMARDs の開始を半年としたこと。最近の治療開始の“機会の窓”は発症 3 ヶ月以内といわれていること

3. 関節破壊の指標は、関節手術歴の有無ではなく X 線学的検討 (van der Heijde の modified Sharp score など) で検証されるべきこと

以上の反省点を踏まえ、今後は多施設で同様の検討を進めていくことを検討している。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 金子敦史、衛藤義人ほか; 関節リウマチの治療の進歩—最新の薬物療法について—インフリキシマブ. 現代医学 **53**:201-207.
- 2) 金子敦史、衛藤義人. ほか; 関節リウマチに対するインフリキシマブの臨床成績(第 2 報) 54 週の薬効評価. 中部リウマチ **37**:88-89.

### 2. 学会発表

- 1) 金子敦史、衛藤義人: 過去 35 年間の RA 発症から人工関節に至るまでの罹病期間の検

討. 第 50 回日本リウマチ学会総会. 長崎. 2006. 4.

2) 金子敦史、衛藤義人: 関節リウマチに対するインフリキシマブ療法の光と影. 第 35 回リウマチの外科研究会. 名古屋 2006. 8

3) 金子敦史、衛藤義人: インフリキシマブの全量投与法の有効性と問題点. 第 18 回中部リウマチ学会. 三重 2006. 9.

4) Atsushi Kaneko, Yoshito Eto et al. Minimally invasive surgery for total knee arthroplasty with RA patients ; 19th the joint meeting of ARO and German society for rheumatology. Weisberden 2006.10.

5) 金子敦史、衛藤義人: 関節リウマチに対するインフリキシマブ療法の 2 年臨床成績. 第 34 回日本リウマチ・関節外科学会. 新潟.2006.11.

## 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



関節鏡を用いた早期確定診断法に関する研究

分担研究者 井上 和彦 東京女子医科大学東医療センター 整形外科 教授

研究協力者 神戸 克明 東京女子医科大学東医療センター 整形外科 助教授

研究要旨 関節リウマチ(RA)に対して近年、生物学的製剤による治療が行なわれている中で、その治療効果と寛解導入は早期 RA に適していると考えられる。しかしながら早期 RA の診断が非常に難しく一般的でないことが問題点であり、たとえば片手の指近位指節間関節が 1 箇所のみ腫脹あり手のこわばり、CRP陽性でレントゲン上、骨萎縮が認められる場合早期RAと診断するかということである。しかし、早期RAの意味は生物学的製剤による骨関節破壊抑制効果を促しRAの進展と止めることを考えるとより早い段階での治療開始が望まれる。我々はRAの病態の場が関節滑膜であることに着目し、早期RAと滑膜の関節鏡視下所見および滑膜組織所見を統計学的に検討した。滑膜切除施行した 17 例、男性 3 例、女性 14 例、平均年齢 59. 歳(43-77)、平均罹患期間 129.9 ヶ月(8-252)において従属変数を罹患期間にとり組織学的診断による滑膜増生、フィブリン、乳頭状増生、血管新生、細胞浸潤を独立変数にとった重回帰分析の結果、有意確立はそれぞれ滑膜増生  $p=0.410$ 、フィブリン  $p=0.222$ 、乳頭状増生  $p=0.018$ 、血管新生  $p=0.501$ 、細胞浸潤  $p=0.210$  であり罹患期間 =  $219.627 - 35.46$  (滑膜増生) +  $30.959$  (フィブリン) -  $80.948$  (乳頭状) +  $23.614$  (血管増生) +  $33.631$  (細胞浸潤)であった。以上より乳頭状滑膜増生は罹患期間の小さいRAに関連していると考えられる。しかし早期RAでは乳頭状滑膜増生が特徴であるといえるがこれは個々の関節での関節破壊の早期とも考えられ、たとえ全身の多関節破壊があってもそのなかで破壊の少ない関節では乳頭状滑膜増生もみられる可能性もあり検討を要する。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)の関節破壊は発症から5年以内に起こるとされている。これに対して近年、生物学的製剤の治療により関節破壊を早期から抑制させ、治療目標を寛解へと導ける。そのためには、できるだけ発症早期の RA を診断することが重要である。アメリカリウマチ学会(ACR)の診断基準においては6週間の症状持続を条件としており早期診断には限界がある。さらに単関節炎による早期診断にはMRIなどの補助的診断も可能であるが、確定診断には乏しい。低侵襲性の診断方法として関節鏡視下に滑膜の性状を調べ、組織学的診断が可能であれば早期 RA を確定診断することが可能である。また、生物学的製剤による効果減弱例に対しても早期の対策として薬剤の促進効果として診断のみならず関節鏡

視下滑膜切除術がある。

本研究の目的は早期 RA の診断方法として関節鏡視下診断が可能であるか調べることである。

B. 研究方法

対症は発症2年以内に当院を受診し膝、肩、肘、足関節の単関節炎を主訴に日常生活に支障をきたし滑膜切除施行した 17 例、男性 3 例、女性 14 例、平均年齢 59.8 歳(43-77)、平均罹患期間 129.9 ヶ月(8-252)を対象とした。滑膜切除部位は膝、肩、足関節、肘、手関節、手MP関節であった。手MP関節以外は関節鏡を用いた。MTX使用は7例、他のDMARD 10例使用した。8例はプレドニン 5mg/日使用していた。日本リウマチ学会による早期関節リウマチ診断基準の1. 3関節以上の圧痛または他動運動痛、2. 2関節

以上の腫脹、3. 朝のこわばり、4. リウマトイド結節、5. 赤沈20mm以上の高値または CRP 陽性、6. リウマトイド因子陽性の各項目と関節鏡視下滑膜切除術時の関節鏡視下滑膜所見のうち滑膜の乳頭状増生、色状、増生程度、プローブによる滑膜の弾力性、軟骨破壊、組織学的診断による滑膜増生、フィブリン、乳頭状増生、血管新生、細胞浸潤の有無について重回帰分析を施行した。

## B. 研究結果

単関節炎のある早期 RA においては関節鏡視下所見では血管新生に富む乳頭状滑膜が膝蓋上嚢、半月板周囲、前十字靭帯付着部に増生していた。肩関節においては腱板疎部のほか肩峰下滑液包において滑膜増生を認めた。足関節では脛腓関節部および距骨前方に滑膜増生を認めた。乳頭状滑膜は荷重関節に多く見られた。従属変数を罹患期間にとり組織学的診断による滑膜増生、フィブリン、乳頭状増生、血管新生、細胞浸潤を独立変数にとった重回帰分析の結果、有意確立はそれぞれ滑膜増生  $p=0.410$ 、フィブリン  $p=0.222$ 、乳頭状増生  $p=0.018$ 、血管新生  $p=0.501$ 、細胞浸潤  $p=0.210$  であり罹患期間 =  $219.627 - 35.46$  (滑膜増生) +  $30.959$  (フィブリン) -  $80.948$  (乳頭状) +  $23.614$  (血管増生) +  $33.631$  (細胞浸潤)であった。以上より乳頭状滑膜増生は罹患期間の小さい RA に関連していると考えられる。

## C. 考察

早期 RA 診断基準の感度87%、特異度80%、敵中率77%とされている。これらを向上させるため、近年抗 CCP 抗体や血清 MMP-3 などのマーカーが使用されているが関節リウマチの病態の中心は関節にありその滑膜の性状の変化を十分に解析できる方法として関節鏡視下診断がある。これは単に診断だけでなく上述したように生物学的製剤使用時においても滑膜切除により症状改

善がみられ診断と治療が同時にできる利点がある。欠点としては麻酔による問題、小関節における技術的問題がある。早期 RA と乳頭状滑膜増生の関連は病態のメカニズムを解く鍵として重要である。関節裂隙の十分ある早期 RA では乳頭状滑膜増生により関節包付着部のペアエリアに入り込みやすくまた乳頭状によりより多くの MMP-3, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 などの関節軟骨破壊因子を分泌しやすくなる。これらの病態をいかに早く抑えて関節破壊を予防できるかが今後の治療の課題である。

## D. 結論

早期 RA 診断の診断には関節鏡視下診断が有効であり組織学的確定診断が乳頭状滑膜増生をもって可能であることが示唆される。関節破壊の少ない関節においては乳頭状滑膜増生が有意に罹患期間の短い RA 関係しており初期の RA の病態に重要な所見であるといえる。

## E. 健康危惧情報

特になし。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kanbe K, Inoue K. Efficacy of arthroscopic synovectomy for the effect attenuation cases of infliximab in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol 2006; 25:877-881, 2006.
- 2) Kanbe K, Inoue K, Xiang C, Chen Q. Identification of clock as a mechano-sensitive gene by large-scale DNA microarray analysis: down-regulation in osteoarthritic cartilage. Modern Rheumatology 16:131-6, 2006.
- 3) Kanbe K, Inoue K, Chiba J, Noguchi M, Higuchi Y, Murata M. The side-effects and efficacy of leflunomide in Japanese patients with rheumatoid arthritis. APLAR J Rheumatology 8:114-118, 2005.

- 4) 神戸克明、井上和彦. 関節リウマチの骨軟骨破壊: 骨関節破壊の進行とQOL. CLINICAL CALCIUM 17:10-15, 2007.
- 5) 神戸克明. 関節リウマチの骨軟骨破壊: 骨関節破壊修復. CLINICAL CALCIUM 17:105-106, 2007.
- 6) 神戸克明、井上和彦. 関節リウマチに対する滑膜切除の効果. 総合臨床. 55:341-343, 2006.
- 7) 神戸克明、井上和彦. PMS 後の展望 生物学的製剤のPMS後の臨床. 分子リウマチ 4:35-39, 2005.
- 8) 神戸克明、井上和彦. 生物学的製剤(インフリキシマブ)の有用性. 骨関節靭帯 18:535-539, 2005.
- 9) 神戸克明、井上和彦. 関節リウマチの最新のトータルケア. Pharma Medica 23:87-95, 2005.

## 2. 学会発表

- 1) Kazuhiko Inoue, Katsuaki Kanbe. Arthroscopic synovectomy for the effect attenuation cases during infliximab treatment in rheumatoid arthritis. 14<sup>th</sup> European Rheumatoid Arthritis Surgical Society (ERASS) meeting, Pföfikon/Zurich, Switzerland, on May 25-26, 2006.
- 2) Katsuaki Kanbe, Kazuhiko Inoue, Masayuki Nakagawa, Taisuke Yoneya, Akinori Hattori. Analysis of cytokine production of synovium in rheumatoid arthritis by Ho-YAG laser. The 16<sup>th</sup> ISLSM, Tokyo, Japan on September 10, 2005.
- 3) Katsuaki Kanbe, Kazuhiko Inoue, Masayuki Nakagawa. The Efficacy and Safety of Infliximab for Rheumatoid Arthritis. EAGOR, Tokyo, Japan, on May 28, 2005.
- 4) 神戸克明、井上和彦、千葉純司、井上靖雄、鈴木祐孝. 関節リウマチに対する生物学的製剤による寛解導入療法. 第34回日本リウマチ関節外科学会、H18.11.10-11. 朱鷺メッセ、新潟市

- 5) 神戸克明、井上和彦、千葉純司、村田三奈子、井上靖雄. 節リウマチにおけるインフリキシマブ効果減弱例に対する関節鏡視下滑膜切除術の効果. 第50回リウマチ学会総会(長崎) 2006年4月23-26日
- 6) 神戸克明、井上和彦、千葉純司、井上靖雄. 関節リウマチの滑膜細胞に対するHo-YAGレーザーのサイトカイン産生の解析. 第50回リウマチ学会総会(長崎) 2006年4月23-26日
- 7) 神戸克明、井上和彦. 関節リウマチのinfliximab効果減弱例に対する関節鏡視下滑膜切除術の効果. 第33回日本リウマチ関節外科学会 H.17.11.11-12. 品川プリンス
- 8) 神戸克明、井上和彦. 関節リウマチにおける生物学的製剤治療のトータルケア. 第2回東京リウマチトータルマネジメント研究会 H.17.11.26 東京マリオットホテル錦糸町
- 9) 神戸克明、井上和彦. 関節リウマチにおけるinfliximab効果減弱例に対する関節鏡視下滑膜切除術の効果. 第20回日本臨床リウマチ学会総会 H.17.11.4-5. 神戸国際会議場
- 10) 神戸克明、井上和彦、村田三奈子. インフリキシマブ効果減弱例に対する関節鏡視下滑膜切除術の有効性. 第1回東京抗サイトカイン研究会 H.17.9.30
- 11) 神戸克明、井上和彦. 腱板不全断裂を伴った肩関節拘縮の治療経験. 第32回日本肩学会 H.17.9.2-3. 東京ベイヒルトン東急、千葉
- 12) 神戸克明、井上和彦. レミケード効果減弱例の膝関節鏡視下滑膜. リウマチセンター間連絡会議 H.17. 7.16-17 熊本
- 13) 神戸克明、千葉純司、野口昌彦、樋口頼子、村田三奈子、井上和彦. 関節リウマチに対するレフルノミドによる治療経験. 第78回日本整形外科学会 H.17.5.14 横浜
- 14) Katsuaki Kanbe, Kazuhiko Inoue. Treatment of shoulder stiffness with incomplete rotator cuff tear. 第78回日本整形外科学会 H.17.5.14 横浜

15) 神戸克明、井上和彦、村田三奈子. 関節リウマチに対するインフリキシマブによる治療成績. 第49回日本リウマチ学会 H.17.4.18 横浜

16) 神戸克明、井上和彦、村田三奈子. 関節リウマチのインフリキシマブによる治療成績. 第2回 JRC H.17.4.9 荒川

#### G. 知的財産権の出願登録状況

特許取得及び実用新案登録は予定も含めてない。