

関節リウマチの早期重症化(関節破壊)指標に関する研究

主任研究者：村澤 章 新潟県立リウマチセンター 院長

研究協力者：阿部麻美 新潟県立リウマチセンター リウマチ科部長

研究要旨：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。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。

A. 研究目的

経年的に進行する関節リウマチ(RA)患者の関節破壊を早期に予測するために、疾患活動性とレントゲンでの関節破壊の変化を比較、検討した。今回特に手関節、肘関節を検討した。

B. 方法

対象は発症1年以内に当院を受診し、以後5-6年にわたって追跡できた患者とした。ただし手術症例は除外した。59名、118手関節、118肘関節、平均年齢65歳、平均RA罹病期間13年、男女比1:3、リウマトイド因子陽性率は43/59であった。治療薬として生物学的製剤は含まれていない。

評価指標は疾患活動性をDAS28-CRP(3)を用いて、3～4か月ごとに算出し10年以上にわたって集計した。X線変化をLarsen gradeの経年的変化を年ごとに確認し、10年の時点でgradeによりグループ分けし評価した。

C. 結果

- 1) 手関節の関節破壊は発症後10年はlinearに進行するが、その後はplateauになる。
- 2) 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。
- 3) 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。

4) 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。

図1 手関節の骨破壊進行 Larsen grade

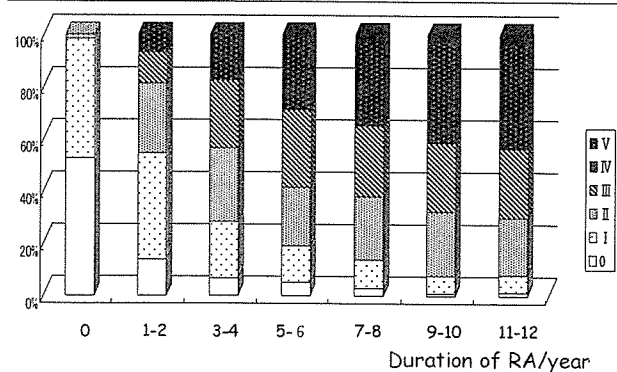
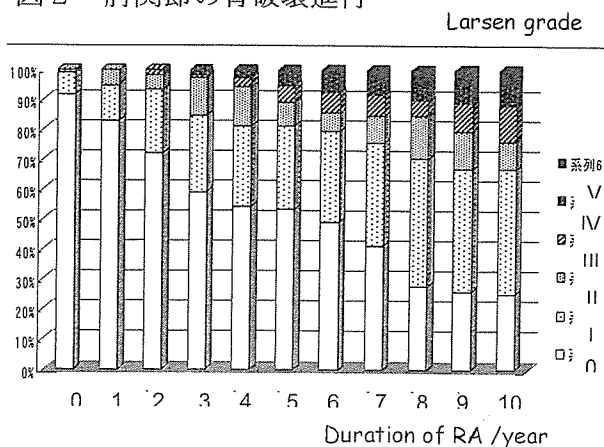


図2 肘関節の骨破壊進行



## D. 考察

近年、骨破壊（手指・足指小関節）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わかってきたため、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。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 window of opportunity はなく10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。

RA の早期診断後早期薬物療法の導入の必要性は否定されないが、すべての症例が骨破壊をきたし、進行するものでないため、いかに早期に骨破壊進行指標を見出すかが必要となる。今回の調査の結果 DAS28-CRP(3) が発症2年前後で 3.0~3.2 以上であれば強力な薬物療法の導入が求められる。

現在、2002年のACR治療ガイドラインにそってMTXを中心にした薬物療法が推奨されている。今回の症例には生物学的製剤使用例は含まれていないが、今後関節破壊進行指標を満たした症例では選択的に生物学的製剤の適応が必要とされる。

荷重関節の下肢においても、同様な手法で関節破壊パターンを調査し、進行指標を明らかにして、薬物療法の選択方法をきめ細かく提言したい。

## E. 結論

非荷重関節の手関節、肘関節の破壊進行パターンから、DAS28-CRP(3) が発症2年前後で 3.0~3.2 以上なら重症化指標ととらえ、強力薬物療法の選択的導入を推奨する。

## F.健康危険情報

なし

## G.研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Ishikawa H, Murasawa A, Nakazono K. Long-term follow-up study of radiocarpal arthrodesis for the rheumatoid wrist. J Hand Surg. 2005 ; 30A:658-666
- 2) 柏木 聡, 村澤 章, 中園 清, 石川 肇. RA 肘に対する MNSK 型セラミック人工肘関節置換術の短期成績. 中部リウマ. 2005. 36:140-141
- 3) 堀井可奈, 石川 肇, 村澤 章. 特集: 関節リウマチ患者の上肢機能—維持・改善をめざして 上肢障害の評価. Journal of Clinical Rehabilitation. 2006;15:413-419
- 4) 柏木 聡, 村澤 章, 中園 清, 石川 肇 当院における関節リウマチ患者での人工肘関節周囲の骨折. 中部リウマチ. 2006 ; 37:32-33

### 2. 学会発表

- 1) 豊原一作, 村澤 章, 中園 清, 石川 肇, \*若井裕司, \*柏木 聡. 関節リウマチ患者の下肢人工関節手術に対する自己血輸血. 第18回日本自己血輸血学会学術集会. 2005. 3. 4-5, 久留米
- 2) 石川 肇, 村澤 章, 中園 清, \*豊原一作, \*若井裕司, \*柏木 聡, 堀井可奈, \*原田 隆, \*中枝武司. シンポジウム7, リウマチ外科-この10年の進歩と今後の発展 手指、手関節 第49回日本リウマチ学会総会学術集会. 2005. 4. 17-20, 横浜
- 3) 若井裕司, 村澤 章, 中園 清, 石川 肇, 豊原一作, \*柏木 聡, 原田 隆, 中枝武司, 堀井可奈. RA 股関節に対するセメントレス人工股関節臼蓋側の検討. 第49回日本リウマチ学会総会学術集会. 2005. 4. 17-20, 横浜
- 4) 柏木 聡, 村澤 章, 中園 清, 石川 肇, 豊原一作, 若井裕司, 原田 隆, 中枝武司, 堀井可奈. 関節リウマチ患者における介護保険の現状. 第49回日本リウマチ学会総会学術集会. 2005. 4. 17-20, 横浜

- 5) 石川 肇, 村澤 章, 中園 清, 豊原一作, 若井裕司, 柏木 聡, 原田 隆, 中枝武司, 堀井可奈. 関節リウマチ手関節に対する有頭骨頭置換術の経験. 第49回日本リウマチ学会総会学術集会. 2005. 4. 17-20, 横浜
- 6) 石川 肇, 村澤 章, 中園 清, 豊原一作, 若井裕司. パネルディスカッション2, 人工指関節の遠隔成績 Swanson silicone implant によるMP関節再建術. 第48回日本手の外科学会学術集会. 2005. 4. 21-22, 下関
- 7) 石川 肇, 村澤 章, 中園 清, 豊原一作, 若井裕司. 日本語版 DASH による関節リウマチ上肢障害の評価. 第48回日本手の外科学会学術集会. 2005. 4. 21-22, 下関
- 8) 豊原一作, 石川 肇, 村澤 章, 中園 清, 若井裕司. リウマチ母指MP関節に対する Swanson flexible hinge toe implant を用いた再建術. 第48回日本手の外科学会学術集会. 2005. 4. 21-22, 下関
- 9) 堀井可奈, 石川 肇, 村澤 章, 中園 清. 日本語版 DASH を用いた RA 上肢手術患者の能力評価. 第42回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2005. 6. 16-18, 金沢
- 10) 柏木 聡, 村澤 章, 中園 清, 石川 肇, 豊原一作, 若井裕司. 関節リウマチ患者における人工肘関節周囲の骨折. 第31回日本骨折治療学会. 2005. 7. 8-9, 富山
- 11) 豊原一作, 村澤 章, 中園 清, 石川 肇, 柏木 聡, 堀井可奈, 宮下宏子. RA 上肢の手術—非ムチランス例とムチランス例—. 第34回リウマチの外科研究会. 2005. 8. 27, 東京
- 12) 柏木 聡, 村澤 章, 中園 清, 豊原一作, 原田 隆, 中枝武司, 宮下宏子, 堀井可奈. 当院における関節リウマチ患者での人工肘関節周囲の骨折. 第17回中部リウマチ学会. 2005. 9. 3, 新潟
- 13) 柏木 聡, 村澤 章, 中園 清, 石川 肇, 豊原一作, 原田 隆, 安城淳哉, 宮下宏子, 堀井可奈. 関節リウマチ患者における介護保険の現状と今後の課題. 第20回日本臨床リウマチ学会総会 2005. 11. 4-5, 神戸
- 14) 石川 肇, 村澤 章, 中園 清, 豊原一作, 柏木 聡. シンポジウム7 人工指関節置換術シリコン製人工指関節の現状と問題点 第33回日本リウマチ・関節外科学会. 2005. 11. 11-12, 東京
- 15) 石川 肇, 村澤 章, 中園 清, 豊原一作, 阿部麻美. 日本語版 DASH による RA 上肢手術治療の評価. 第49回日本手の外科学会学術集会. 2006. 4. 20-21, 浜松
- 16) 石川 肇, 村澤 章, 中園 清, 豊原一作, 阿部麻美, 柏木 聡, 原田 隆, 安城淳哉, 宮下宏子, 堀井可奈. RA 上肢能力障害に対する手術治療の効果. 第50回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会. 2006. 4. 23-26, 長崎
- 17) 豊原一作, 村澤 章, 中園 清, 石川 肇, 原田 隆, 安城淳哉, 宮下宏子, 堀井可奈, 柏木 聡, 阿部麻美. RA 疾患活動性が手関節破壊に及ぼす影響. 第50回(中)日本リウマチ学会総会・学術集会. 2006. 4. 23-26, 長崎
- 18) 石川 肇, 村澤 章, 中園 清, 豊原一作, 阿部麻美, 柏木 聡. シンポジウム2 運動器の10年 関節リウマチの診断と治療の新展開 リウマチ手の手術療法. 第79回日本整形外科学会学術総会. 2006. 5. 18-21, 横浜
- 19) Ishikawa H, Murasawa A, Nakazono K, Toyohara I, Abe A. The patient-based outcome assessment of rheumatoid upper-extremity surgeries using the DASH questionnaire 14th ERASS (European Rheumatoid Arthritis Surgical Society) Meeting. 2006. 5. 25-26, Pfaffikon/SZ, Switzerland
- 20) Abe A, Ishikawa H, Murasawa A, Nakazono K, Toyohara I, Kashiwagi S. WFR (wrist fusion rod) for rheumatoid wrist arthrodesis 14th ERASS (European Rheumatoid Arthritis Surgical Society) Meeting. 2006. 5. 25-26, Pfaffikon/SZ, Switzerland

21) 堀井可奈, 石川 肇, 宮下宏子, 柏木 聡, 中園 清, 村澤 章. 関節リウマチ上肢手術患者の上肢能力障害に対する日本語版 DASH を用いた患者立脚型アウトカム評価. 第 43 回日本リハビリテーション医学会学術集会. 2006. 6. 1-3, 東京

22) 豊原一作, 村澤 章, 中園 清, 石川 肇, 柏木 聡, 阿部麻美. 関節リウマチ手関節の経年変化と疾患活動性. 第 35 回リウマチの外科研究会. 2006. 8. 26, 名古屋

23) Abe A, Ishikawa H, Murasawa A, Nakazono K, Toyohara I, Kashiwagi S. Disease activity and deterioration of the elbow joint in the rheumatoid arthritis. 9th German-Japanese combined meeting, JSRAS-ARO . 2006. 10. 17, Wiesbaden, Germany

24) Ishikawa H, Murasawa A, Nakazono K, Abe A, Toyohara I, Kashiwagi S. Midcarpal (lunocapitate) arthroplasty for the rheumatoid wrist. 9th German-Japanese combined meeting, JSRAS-ARO . 2006. 10. 17, Wiesbaden, Germany

25) 石川 肇, 村澤 章, 中園 清, 阿部麻美, 柏木 聡. ビデオセッション 2 全手関節固定術. 第 34 回日本リウマチ・関節外科学会.

2006. 11. 10-11, 新潟

26) 石川 肇, 村澤 章, 中園 清, 阿部麻美, 柏木 聡, ワークショップ 3 RA 手指の手術適応と手技 尺側偏位. 第 34 回日本リウマチ・関節外科学会. 2006. 11. 10-11, 新潟

#### 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

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

分担研究者：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

**研究要旨：** 関節リウマチ (RA) の治療目標は症状の改善と関節破壊の進行抑制による ADL 改善と QOL 向上であり、近年の生物学的製剤を中心とした新規薬剤によって、特に発症早期や手指等の小関節に対する関節破壊抑制効果が多く報告されている。一方、RA の重症度や罹病期間、荷重・非荷重関節、関節破壊の進行度でみた効果の差異等、RA 関節破壊抑制効果に影響する因子についての検討は少ない。今回、インフリキシマブ継続投与症例での手の関節破壊スコアの変化を検討し、インフリキシマブによる骨関節破壊抑制効果に影響する因子を検討した。インフリキシマブ投与を受けた RA 患者 10 例について、手の X 線変化を平均観察期間 237 日で検討したところ、Sharp スコアの年増加率は 0~6.7 (平均 1.5) であり、Sharp スコアが増加しなかった例が 6 例あった。Joint Space Narrowing スコアが悪化した症例は認められたが、Erosion スコアの悪化した症例は認められなかった。Sharp スコアの進行に影響を及ぼす因子として、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。今回の検討は短期であるが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。RA の軟骨破壊の予防および修復は今後の検討課題であり、下肢荷重大関節でより重要であると考えられた。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) の治療における最重要課題は関節破壊の進行抑制である。インフリキシマブと MTX の併用により RA 罹病期間の長い患者も早期 RA 患者も骨関節破壊をほぼ完全に抑制することが報告されている。しかしこれらの報告は手や足の小関節の評価に限られており、total では抑制するものの、個々の関節では関節破壊が進行する例も認められる。また、関節破壊の進行度による効果の違いや下肢の荷重大関節破壊に対する効果もいまだ明らかではない。したがって生物学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

重関節に分け検討することも必要である。

今回まずインフリキシマブ投与症例での手の関節破壊スコアの変化を検討し、インフリキシマブによる骨関節破壊抑制効果に影響する因子を検討したので報告する。

B. 方法

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 線が 100 日以上経過観察可能であった 10 例とした。全例 MTX を併用し標準的なプロトコールに従ってインフリキシマブを初回、2 週後、さらに 4 週後 3mg/kg 点滴静注し、その後は 8 週ご

とに同量を投与した。各回投与前に炎症の指標として血清 CRP 値を測定した。RA 骨関節破壊の指標として両手単純 X 線の骨びらん (Erosion スコア) と軟骨破壊 (Joint Space Narrowing スコア) を数値化した Sharp スコアを使用した。各 RA 患者の Sharp スコアをインフリキシマブ初回開始前と最終観察時に検討し、Sharp スコアの進行例と非進行例に關与する因子を検討するため次に示す項目を調査した。

調査項目：年齢、罹病期間、PSL 使用量 (mg/day)、開始前 CRP (mg/dl)、2 回目 CRP (mg/dl)、2 回目 CRP 改善度 (%)、Best CRP (mg/dl)、Best CRP 改善度 (%)、開始前 RF (IU/ml)、開始前 Sharp score、同/罹病期間、開始前 Erosion score、同/罹病期間、開始前 JSN score、同/罹病期間。  
(倫理面への配慮)

九州医療センター倫理委員会の承認のもとに、インフォームドコンセントを得て各患者の画像および検査データを調査解析した。

### C. 研究結果

X 線による観察期間は 116~429 (平均 237) 日であった。インフリキシマブ投与による RA 患者の血清 CRP 値の変化率の推移をまず検討した。投与前の CRP 値と比してインフリキシマブ投与後は 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。さらに詳しく検討してみると Joint Space Narrowing スコアが悪化した症例は認めしたが、Erosion スコアの悪化した症例は認められなかった。

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。

### D. 考察

RA における骨破壊では TNF- $\alpha$  が直接破骨細胞に作用する経路と RANKL 産生細胞を刺激して RANKL を介して破骨細胞を分化及び活性化させる経路が知られている。インフリキシマブは TNF- $\alpha$  を介した経路を抑制することにより破骨細胞による骨破壊を抑制していると考えられる。今回の検討は短期であるが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る。

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。一般的に骨よりも軟骨の修復は困難であると考えられる。

今回、RA の手における骨破壊抑制についてはインフリキシマブで一定の効果が認められたが、軟骨破壊の予防および修復は今後の検討課題であり、下肢荷重大関節でより重要である。

### E. 結論

インフリキシマブにより上肢非荷重関節である手の骨破壊の進行抑制を認めたが、炎症の沈静化が完全でない場合、軟骨破壊が進行する症例があった。

今後、生物学製剤使用下の関節破壊早期診断法を確立し、骨・軟骨の破壊抑制に影響する因子の確定を上肢非荷重関節と下肢荷重関節に分けて検討することが必要である。

### 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

- 1) Hirata G, Miyahara H, Esaki Y, Miyamura T, Suematsu E, Yamamoto M, Hori A, Kawamoto T, Kondo M. The protective effect of infliximab for bone destruction in RA patients. APLAR Joournal of Rheumatology 9 (Suppl. 1): 203-204, 2006.
- 2) 宮原寿明. 薬物療法抵抗性リウマチに対する手術療法のタイミングと手技. 臨床リウマチ 18: 277-287, 2006
- 3) 宮原寿明. 人工膝・股関節の耐久年数について. リウマチクリニック 3: 15, 2006
- 4) 木村友厚 田中 栄 石黒直樹 宮原寿明 田中郁子. 整形外科医からみたリウマチ治療の新時代. 炎症と免疫 14: 681-692, 2006

### 2. 学会発表

- 1) Miyahara H, Esaki Y, Hirata G, Iwamoto Y. Cementless Total Hip Arthroplasty in Rheumatoid Hip. The 15<sup>th</sup> International Rheumatology Symposium 2006/4/24-26 Nagasaki, Japan
- 2) Hirata G, Miyahara H, Esaki Y, Miyamura T, Suematsu E, Yamamoto M, Hori A, Kawamoto T, Kondo M. The Protective Effect of Infliximab for Bone Destruction in RA Patient. 12th APLAR 2006 Congress (Asia Pacific League of associations for Rheumatology) 2006/8/1-5 Kuala Lumpur, Malaysia
- 3) 川本泰作 江崎幸雄 平田剛 堀亜希子 宮原寿明. RA 膝の関節鏡視所見-Larsen grade I・II 37 関節の検討-. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会-パネルディスカッション、2006 年 4 月 23~26

日、長崎

- 4) 平田剛、宮原寿明、江崎幸雄、堀亜希子、川本泰作. インフリキシマブによる骨破壊抑制効果. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会-パネルディスカッション、2006 年 4 月 23~26 日、長崎
- 5) 江崎幸雄、宮原寿明、平田剛. RA 患者の大腿骨頸部内側骨折に対する手術療法. 第 34 回日本リウマチ・関節学会、2006 年 11 月 10~11 日、新潟
- 6) 平田剛、宮原寿明、江崎幸雄、堀亜希子、川本泰作、近藤正一. 生物学的製剤使用 RA 患者の関節肉眼・病理所見. 第 31 回九州リウマチ学会、2006 年 3 月 3~4 日、宮崎
- 7) 平田 剛、宮原寿明、江崎幸雄、小宮紀宏、光安浩章. 新規薬剤使用中の手術症例の検討. 第 32 回九州リウマチ学会-主題、2006 年 9 月 9~10 日、熊本
- 8) 小宮紀宏 平田 剛 光安浩章 江崎幸雄 宮原寿明. エタネルセプト局所投与の経験. 第 32 回九州リウマチ学会、2006 年 9 月 9~10 日、熊本
- 9) 平田 剛、宮原寿明、寺田和正、江崎幸雄、小原伸夫、宮崎清、糸川高志、小宮紀宏、光安浩章、嘉村聡志、岡本重敏. 生物学的製剤を用いた関節リウマチ手術症例の検討. 第 112 回西日本整形災害外科学会、2006 年 11 月 18~19 日、米子

## 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

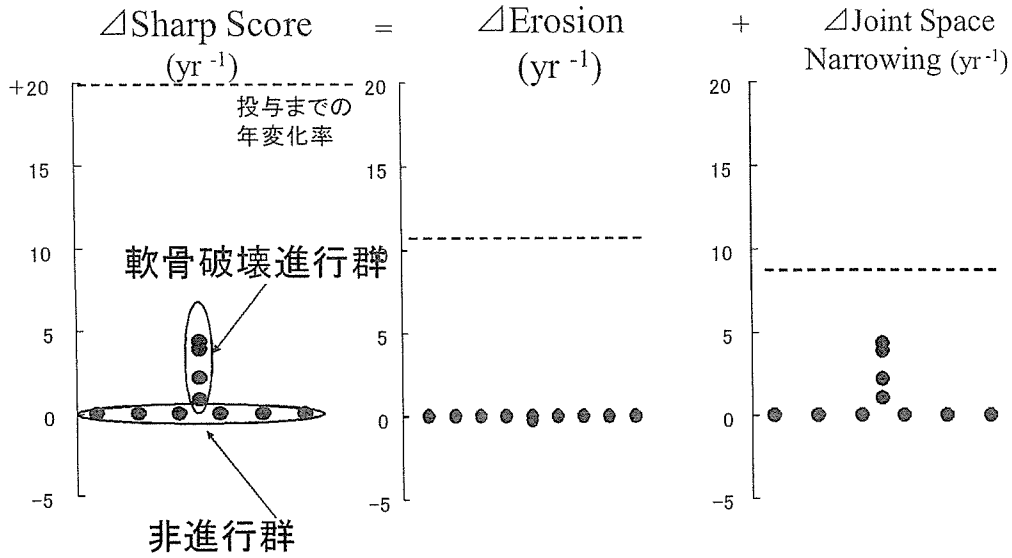
### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

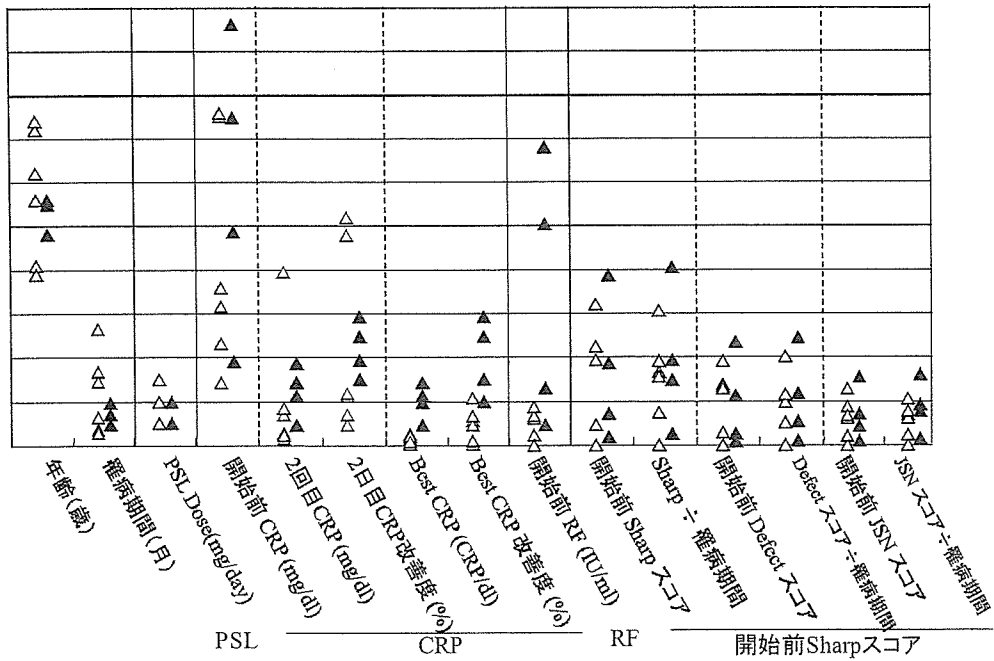
なし

## 関節破壊スコア



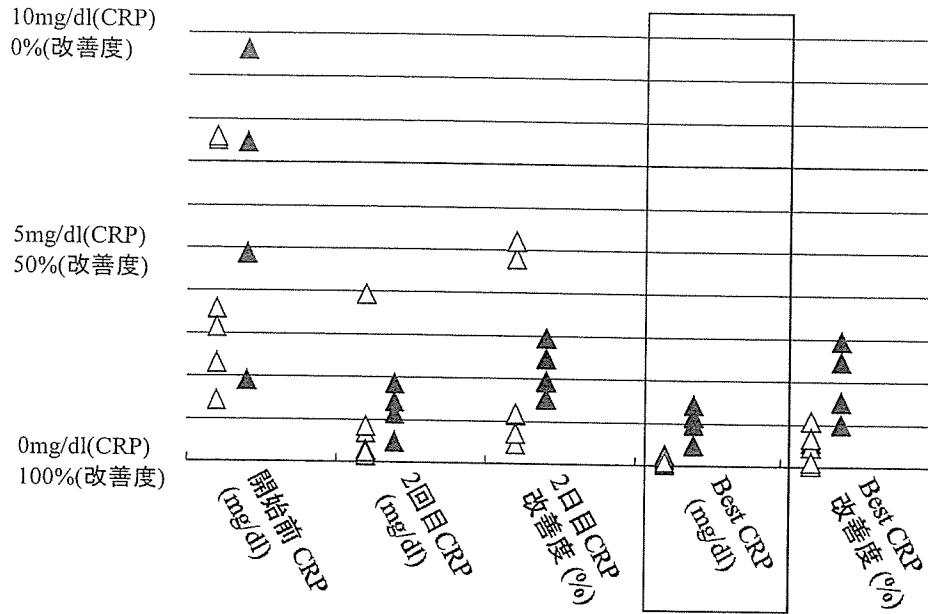
n=10、観察期間 平均237日(116~429日)

### Sharpスコア非進行例(△)と進行例(▲)



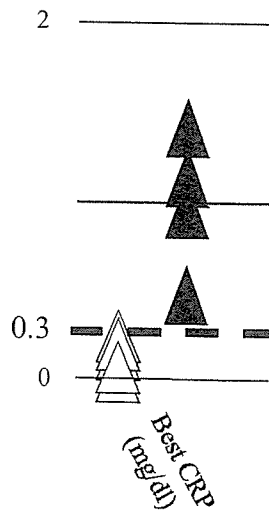


## Sharpスコア非進行例(△)と進行例(▲)



Best CRP: 各回のレミケード投与直前のCRP値の最小値

## Sharpスコア非進行例(△)と進行例(▲)



Best CRP: 各回のレミケード投与直前のCRP値の最小値

## ヒト培養滑膜細胞における MMP-1, MMP-3 産生能の検討

分担研究者 高木理彰 山形大学医学部 整形外科学講座 助教授

研究要旨：ヒト培養正常滑膜細胞の MMP-1, MMP-3 産生能について IL-1 beta 刺激下に検討を行った。正常ヒト滑膜細胞は IL-1 beta 刺激下では MMP-1, MMP-3 の産生能は低かったが、IL-1 beta 刺激でその産生能が上昇することが示された。関節リウマチ滑膜細胞における MMP-1 ならびに MMP-3 の機能解析を進める上で、炎症性サイトカイン刺激下の滑膜細胞培養モデルとして本培養系を用いる有用性が示された。

### A: 研究の背景

発症早期の関節リウマチ（rheumatoid arthritis; RA）は関節の腫脹、圧痛が主症状となる。これまで RA では発症後 1-2 年以内の単純 X 線上的変化は少なく、骨関節破壊の進行は少ないと考えられてきた。早期 RA は発症後 2 年以内の RA をさすことが多かった。しかし、最近の報告では骨関節破壊は発症後 5-6 ヶ月から始まり 2 年前後でプラトーに達することが示されている。発症 1 年以内の RA を早期 RA、6 ヶ月以内の RA を超早期 RA と定義する方向にすらある。関節破壊が早期から出現することが明らかになるにつれてメソトレキサート（MTX）を主体とした免疫抑制剤を早期から積極的に用いることが提唱され、現在、その重要性が広く認識されつつある。さらに生物学的製剤の登場によって RA による骨関節破壊を防止し、RA を寛解に導く可能性すら視野に入りつつある。このような背景から RA のより正確な早期の診断法の確立が求められている。

リウマチ性疾患に適応される臨床検査は、診断のための検査と臨床病態や活動性の評価のための検査の 2 つに大きく分類される。RA においては リウマチ因子と並んで抗 CCP 抗体が診断のための検査として有用性が期待されている。一方、関節病変や機能予後を評価できる検査として matrix metalloproteinase (MMP)-3 に寄

せられる期待は大きい。RA の早期診断における血清学的検査の意義については、すでに抗ガラクトース欠損型 IgG 抗体（CARF）の有用性が検討されてきたが、早期 RA では陽性率が高いが特異的ではないことが明らかとなっている。また近年、抗シトルリン化環状ペプチド抗体（CCP 抗体）、リウマチ因子（RF）、MMP-3、IgG-RF を用いた RA 症例の検討から、早期 RA では抗 CCP 抗体の感度が最も高いことも示されている。

MMP-3 は滑膜細胞、マクロファージ、線維芽細胞などで産生される蛋白分解酵素で、炎症反応刺激でその産生が亢進する。MMP-3 はそれ自身が細胞外基質を分解するばかりではなく、コラーゲン分解の中心を担う MMP-1 の活性化因子としても働き、生理的ないしは病的な環境下で細胞外基質のリモデリングに大きく関与することが明らかとなっている。関節滑膜でも炎症刺激に応答して産生されることから RA 患者の関節液中で増加する。RA の活動期には血清中でも増加し、炎症のマーカーである CRP や血沈と相関することが知られている。血清 MMP-3 値は測定後 6 ヶ月の時点での関節破壊と相関することから関節病変の予後予測にも有用となる可能性も示されている。X 線上変化のない早期 RA においても MMP-3 は 6 ヶ月後ないし 12 ヶ月後の X 線変化と相関することや、初期の 1 年間に

MMP-3 の血清レベルの上昇を抑制できた症例では、その後1年間の関節障害が抑制できたことも報告されている。関節破壊とMMP-3は関連しないとする報告も見られるが、MMP-3は早期のRAの補助診断のみならず、関節予後の予測指標としても期待されている。さらに薬物を用いたMMP-3の産生抑制とその機構の解明はRAの骨関節破壊の抑制に大きく貢献するものと期待されている。

## B: 研究目的

関節リウマチ患者における骨軟骨破壊過程には、軟骨細胞、骨細胞、骨芽細胞、破骨細胞や免疫担当炎症性浸潤とともに滑膜細胞が大きな役割を果たすことが知られている。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を行った。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産生能について無血清培地で培養可能な滑膜細胞培養系を用いて検討を行った。

## C: 方法

1) 細胞培養: 正常ヒト滑膜間質細胞 (Cell Systems Corporation, WA, USA) を滑膜細胞用無血清培地 (Cell Systems Corporation, Kirkland, WA, USA) で2-4継代培養したものを実験に用いた。培養液はDulbecco's modified Eagle's medium (DMEM): 25%、Ham's F-12: 25%、MCDB 153: 50%の組成から成り、さらにヒトアルブミンとトリポ蛋白質とともに1mg/ml含有するものを用いた。細胞を $3 \times 10^5$  cell/well ( $1.5 \times 10^4$  cells/cm<sup>2</sup>; Becton Dickinson, NJ, USA) で播種後、37°C、5%CO<sub>2</sub>-Airの条件で24時間静置培養した。ついで1ng/mlのIL-1 beta (R&D systems, MN, USA) を添加して24時間後に細胞を回収した。

2) Polymerase chain reaction (PCR): total RNAを抽出し、cDNAに転写後、MMP-1、MMP-3のmRNAレベルをSasaki K (J Biomed Mater Res

58; 2001) の方法を用いて定量的PCR法で検討した。内部標準としてbeta-actinを用いた。PCRの標準曲線を作成するためにgenomic DNA (Roch diagnostics, Mannheim, Germany) を10 pg/ $\mu$ l、100 pg/ $\mu$ l、1 ng/ $\mu$ l、10 ng/ $\mu$ lの濃度に希釈してPCRを行った。

## D: 研究結果

1) PCR解析では4種類の異なるgenomic DNAを用いたPCRサイクル数とPCR産物との間に指数関数的な標準直線を得ることが出来た。これをもとに行われたMMP-1、MMP-2、beta-actinのPCR解析では、全てに正の相関を得られた (Pearson's correlation coefficient: r, r<sup>2</sup> = 0.995)。またMelting curve analysisでもシングルピークが得られた。以上から、本実験系に用いたPCR解析が正確に行われていたことが確認された。

2) 培養正常滑膜細胞から抽出したRNAをcDNAに転写後、PCRを行うとMMP-1、MMP-3、beta-actinにおいてシングルピークが得られていた。

3) 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-1 beta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。

## E: 考察

蛋白分解酵素MMP-1はI型コラーゲンを主体に細胞外基質の分解を行い、筋骨格系の維持に重要な働きをするとされる。MMP-3も同様に種々の細胞外基質を分解し、さらにMMP-1の活性化調節に関与する蛋白分解酵素として知られている。今回の検討では、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-1 beta刺激でその産生能が上昇することが示された。従ってMMP-1ならびにMMP-3の機能解析を進める上で、炎症性サイトカイン刺激下の滑膜細胞モデルとして本培養系を用い

ることが可能と思われた。

本培養系は、同時にアルブミンやリポ蛋白質以外の血清成分を含有しない環境下で細胞を培養し、薬物添加による細胞動態を検討することが可能であった。次年度に予定されている、ヒアルロン酸やビスホスホネートの影響を検討するのに至適な培養系と考えられた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Takagi M, Tamaki Y, Hasegawa H, Takakubo Y, Konttinen L, Tiainen VM, Lappalainen R, Konttinen YT, Salo J: Toll-like receptors in the interface membrane around loosening total hip replacement implants. *Journal of Biomedical Materials Research, Part A* (in press) .

2) Sasaki K, Takagi M, Konttinen YT, Sasaki A, Tamaki Y, Salo J, Ogino T, Santavirta S: Up-regulation of matrix metalloproteinase (MMP-1) and its activator MMP-3 of human osteoblast by uni-axial cyclic stimulation. *Journal of Biomedical Material Research* 80B: 491-498, 2007.

3) 高木理彰、玉木康信、小林真司、川路博之、2 佐々木幹、佐藤哲也、浦山安広、大楽勝之、井田英雄、石井政次: 弛緩人工股関節骨インプラント境界面における破骨細胞非依存性骨吸収の可能性. *日本股関節学会誌* 32: 513-516, 2006.

4) 高木理彰、玉木康信、高窪祐弥、長谷川浩士、小林真司、川路博之、佐々木幹、石井政次: 人工股関節素材摩耗粉に対する生体反応. -Toll-like receptor 2, 4 の組織局在に関する検討 -. *東日本整形外科災害外科学会誌* 18: 119-123, 2006.

5) 高木理彰、清重佳郎: 関節リウマチ手関節形成的滑膜切除術における伸筋腱リアライメントと手関節尺側安定化の有用性. *日本手の外科学*

*会誌* 22: 228-232, 2005.

6) 玉木康信、高木理彰、佐々木幹、佐々木明子、長谷川浩士、荻野利彦、石井政次: ラット骨髄由来初代培養マクロファージのチタン顆粒食後の細胞動態. *日本人工関節学会誌* 35: 87-88, 2005

7) 玉木康信、高木理彰、佐々木幹、佐々木明子、長谷川浩士、荻野利彦、後藤薫: ラット骨髄由来初代培養マクロファージのチタン食食能の検討. *東日本整形外科災害外科学会誌* 17: 211-218, 2005.

8) 高木理彰: Toll-like receptor. *臨床整形外科* 41: 1296-1298, 2006.

9) 高木理彰、小林真司、川路博之、高窪祐弥、玉木康信、塚元重治、佐々木幹、石井政次: 人工股関節周囲の微小環境. 骨・インプラント境界面の生体反応. *バイオマテリアル* 23: 422-430, 2005

10) 高木理彰、清重佳郎: RA 手関節治療における筋腱リアライメントと手関節尺側安定化の意義. *Monthly Book Orthopaedics* 18: 49-60, 2005.

## 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

## 関節リウマチの早期重症化（呼吸器合併症における）指標

分担研究者： 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  
研究協力者： 大坪 秀雄 鹿児島赤十字病院 リウマチ・膠原病センター 医師

### 研究要旨

関節リウマチにおける早期重症化の予測因子や間質性肺炎の急性増悪の予測因子を明らかにする為に、まず関節リウマチ症例の入院・死亡原因において呼吸器合併症、感染症がどの程度関与しているかを検討した。

当院において平成 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症例を対象として、関節外症状が中心となった症例を抽出・検討した。

関節リウマチ入院患者 4348 例のうち、間質性肺炎を合併した例は 127 例（2.9%）あり、内、重症例 46 例（36.2%）、死亡例 40 例（31.5%）であった。呼吸器感染症による入院は 70 例（55.1%）あり、その内訳は、肺炎 34 例、ニューモシスチス肺炎（疑い症例を含む） 18 例、サイトメガロウイルス肺炎（疑い症例を含む） 10 例、真菌性肺炎 4 例、抗酸菌感染 4 例（内、結核 3 例）であった。死亡例 47 例の内呼吸器合併症は 33 例（70.2%）あり、肺炎、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス肺炎、リウマチ肺等であった。

大部分が感染症を含む呼吸器合併症により入院しており、死亡例に関しても、その傾向は変わらなかった。

今後、これらの症例で関節リウマチ患者に於ける間質性肺炎の急性増悪を予測する因子について検討していきたい。

### A. 研究目的

関節リウマチの生命予後に関与する因子として呼吸器合併症、アミロイドーシス等の全身合併症は重要である。しかし、現実的にはこれらの合併症は主に発症後に対処する事が殆どである。

われわれは関節リウマチにおける早期重症化の予測因子や間質性肺炎の急性増悪の予測因子を明らかにする為に、まず関節リウマチ症例の入院・死亡原因において呼吸器合併症、感染症に伴うものがどの程度関与しているかを検討した。

### B. 研究方法

1) 対象：当院において平成 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症例を対象とした。

2) 症例の検討・診断の方法：間質性肺炎を合併している症例を選択してその内から状態の悪化した症例を抽出した。死亡症例の内、間質性肺炎を含む呼吸器合併症や感染症の占める割合とそれ以外の原因の内訳を検討した。間質性肺炎の診断は胸部レントゲン、胸部 CT、身体

所見、KL-6 等から総合的に判断した。呼吸器感染症の合併に関しては、症状・画像情報の他、喀痰塗抹、培養、細胞診、 $\beta$ -D グルカン、サイトメガロウイルス抗原、カリニ PCR、等を参考に総合的に判断した。

### （倫理面への配慮）

過去の入院症例の検討であり、本研究が治療に与える影響は考えられず、統計的な処理のなされた後のデータのみでの報告であり、本研究に伴う各症例に与える不利益は殆ど無く、倫理面に関する問題は配慮されている。

### C. 結果

1) 関節リウマチ入院患者 4348 例のうち、間質性肺炎を合併した例は 127 例（2.9%）あった。その内、軽症例は 41 例（32.3%）、重症例は 46 例（36.2%）、死亡は 40 例（31.5%）であった。

2) 原疾患に伴う間質性肺炎の悪化による入院は 29 例（22.8%）であった。

3) 呼吸器感染症による入院は 70 例（55.1%）あり、その内訳は、肺炎 34 例、ニューモシスチス肺炎（疑い症例を含む） 18 例、サイトメ

ガロウイルス肺炎（疑い症例を含む） 10 例、真菌性肺炎 4 例、抗酸菌感染 4 例（内、結核 3 例）であった。

4) その他の呼吸器合併症例は 7 例あり、内、薬剤性肺障害が 3 例あった。

5) 間質性肺炎の内、呼吸器合併症以外の原因で入院した症例は 21 症例 (16.5%) あり、その内、感染症は 3 例あった

6) 関節リウマチに伴う入院症例 4348 症例の内、死亡した例は 47 例であったが、その内呼吸器合併症の占める割合は 33 例 (70.2%) であり、その内訳は、肺炎 13 例、ニューモシチス肺炎（疑い症例を含む） 5 例、サイトメガロウイルス肺炎（疑い症例を含む） 7 例、リウマチ肺 3 例、肺梗塞 2 例、慢性呼吸不全 2 例、薬剤性肺障害、ARDS、慢性呼吸不全が各々 1 例であった。

7) 真菌性肺炎、肺結核による死亡例は無かった。

#### D. 考察

関節リウマチに間質性肺炎を併発している症例は多いが、これが直接入院の原因となっている症例は 29 例 (22.8%) で余り多くは無い。一方、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。

また、死亡例に関して見ても、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。

今後、これらの症例で関節リウマチ患者に於ける呼吸器病変、感染症の増悪を予測する因子について検討していきたい。

#### E. 結論

- 1) 間質性肺炎を合併した関節リウマチ症例の入院及び死亡原因を検討した。
- 2) 入院原因の内、呼吸器合併症の占める割合が高かった。
- 3) 死亡原因の内、呼吸器合併症の占める割合が高かった。
- 4) 間質性肺炎を合併した関節リウマチ症例では、特に呼吸器合併症が重症化の原因となる事が多かった。

F.健康危険情報  
なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Yoshitama T, Yamaguchi A, Izumihara T, Matsuda T, Nagai S, Niimura T, Tei C. Comparative evaluations of KL-6 and surfactant protein D as serum markers for interstitial pneumonia associated with collagen diseases. *Modern Rheumatology* 2001; 11: 121-126
- 2) 大坪秀雄、松田剛正. RA の活動性と重症度の評価. *関節外科* 2004; 32: 4: 76-82.
- 3) 吉玉珠美 松田剛正. 関節リウマチの病院における治療. *関節外科* 2004 年 8 月号 Vol. 23, No. 8: 76-82.
- 4) 大坪秀雄、松田剛正. インフリキシマブ投与の実際. *リウマチ科* 2006 年 6 月号; Vol. 36, No. 6

##### 2. 学会発表

- 1) 松田剛正、吉玉珠美、大坪秀雄、永井慎昌、砂原伸彦、武富栄二、消化管アミロイドーシスは減少しているか？ 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2005 年 4 月、横浜
- 2) 松田剛正、泉原智麿、大坪秀雄、吉玉珠美、砂原伸彦. 医療フロンティア: 何を、どこまで、何で、治せるか？ 二次性アミロイドーシスへの対応. 第 26 回日本医学会総会学術講演、2003 年 4 月、福岡
- 3) 吉玉珠美、大坪秀雄、砂原伸彦、武富栄二、松田剛正. 難治性関節リウマチに対する白血球除去療法の治療経験. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2005 年 4 月、横浜
- 4) 大坪秀雄、吉玉珠美、永井慎昌、砂原伸彦、武富栄二、松田剛正. カリニ PCR 法と  $\beta$ -D glucan の相関の検討. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2005 年 4 月、横浜
- 5) 大坪秀雄、前田芽美、吉玉珠美、砂原伸彦、泉原智麿、松田剛正. 当院に於けるレフルノミドの使用経験 一有害事象対策を中心に一. 第 28 回九州リウマチ・学術集会、2004 年 9 月、久留米
- 6) 前田芽美、吉玉珠美、大坪秀雄、泉原智麿、松田剛正. インフリキシマブ治療でカリニ肺炎を発症し、治癒後バクタ予防投薬下にレフルノミド投与を行い良好な経過を得ている関節リ

ウマチの1例. 第28回九州リウマチ・学術集会、2004年9月、久留米

7) 大坪秀雄、前田芽美、吉玉珠美、砂原伸彦、泉原智鷹、松田剛正. 当院に於けるレフルノミドの使用経験 ―有害事象対策を中心に―. 第29回九州リウマチ・学術集会、2005年3月、福岡

8) 吉玉珠美、大坪秀雄、砂原伸彦、武富栄二、松田剛正. 白血球除去療法の有用性の検討 (ACRコアセットとDAS28-CRPによる評価). 第30回九州リウマチ・学術集会、2005年9月、鹿児島

9) 新中須敦、吉玉珠美、大坪秀雄、砂原伸彦、武富栄二、松田剛正. インフリキシマブ治療中にアレルギー紫斑病を発症した関節リウマチの一例. 第30回九州リウマチ・学術集会、2005年9月、鹿児島

10) 大坪秀雄、吉玉珠美、砂原伸彦、泉原智鷹、松田剛正. レミケード (infliximab) の使用経験 ―DAS28-CRPによる評価―. 第30回九州リウマチ・学術集会、2005年9月、鹿児島

11) 大塚寛樹、大坪秀雄、吉玉珠美、松田剛正. 各種DMARDs、MTX、レフルノミド、インフリキシマブ、LCAPにてコントロール不良のため、エタネルセプト導入となった治療に難渋していたRA症例. 第30回九州リウマチ・学術集会、2005年9月、鹿児島

12) 吉玉珠美. 「日和見感染症の早期発見と治療―生物学的製剤が汎用される時代になって―」. 第3回RAレミケード研究会、2005年9月、鹿児島

13) 吉玉珠美. 「関節リウマチの肺病変」. 第9回鹿児島リウマチ医の会、2004年10月23日、鹿児島

14) 吉玉珠美. 「膠原病の肺病変」. 徳之島医師会学術講演会、2004年12月3日、徳之島町

15) 大坪秀雄、前田芽美、吉玉珠美、砂原伸彦、泉原智鷹、松田剛正. 当院に於けるレフルノミドの使用経験 ―有害事象対策を中心に―. 第28回九州リウマチ・学術集会。2004年9月、久留米

16) 前田芽美、吉玉珠美、大坪秀雄、泉原智鷹、松田剛正. インフリキシマブ治療でカリニ肺炎を発症し、治癒後バクタ予防投薬下にレフルノミド投与を行い良好な経過を得ている関節リウマチの1例. 第28回九州リウマチ・学術集会、2004年9月、久留米

17) 吉玉珠美. 抗サイトカイン療法：アトリズマブの使用経験. 第3回サイトカイン制御療法研究会、2004年9月10日、鹿児島

18) 砂原伸彦、永田政仁、吉玉珠美、横内雅博、石堂康弘、大坪秀雄、松永俊二、武富栄二、小宮節郎、松田剛正. RA人工関節置換術例における自己血輸血の検討. 第49回日本リウマチ学会総会・学術集会、2005年4月、横浜

19) 石堂康弘、武富栄二、永田政仁、吉玉珠美、横内雅博、大坪秀雄、砂原伸彦、松永俊二、小宮節郎、松田剛正. RA腰椎手術例の検討. 第49回日本リウマチ学会総会・学術集会、2005年4月、横浜

20) 中村和史、砂原伸彦、吉玉珠美、横内雅博、石堂康弘、大坪秀雄、松永俊二、武富栄二、小宮節郎、松田剛正. RAにおける週術期抗凝固療法の検討. 第49回日本リウマチ学会総会・学術集会、2005年4月、横浜

#### 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

## 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<br>編集者名 | 書 籍 名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|------|---------|---------------|-------|------|-----|-----|-----|
|      |         |               |       |      |     |     |     |
|      |         |               |       |      |     |     |     |
|      |         |               |       |      |     |     |     |

## 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   |
|--|--|---------------------------|----|----------|-------|
| 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. | 2006  |
| 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.   | 2006  |
| Kanbe K, Inoue K.  | Efficacy of arthroscopic synovectomy for the effect attenuation cases of infliximab in rheumatoid arthritis.                             | Clin Rheumatol            | 25 | 877-881  | 2006  |
| 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 2006. | 16 | 131-6    | 2006. |
| 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 |



|   |  |                                     |               |          |        |
|---|--|-------------------------------------|---------------|----------|--------|
| 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   |
| 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.  |
| 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.  |
| 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.  |
| 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.  |
| 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.  |
| Ishikawa H, Murasawa A, Nakazono K.   | Long-term follow-up study of radiocarpal arthrodesis for the rheumatoid wrist. | J Hand Surg.                        | 30A:          | 658-666  | 2005 ; |
| 柏木聡, 村澤章, 中園清, 石川肇.   | RA肘に対するMNSK型セラミック人工肘関節置換術の短期成績.  | 中部リウマ.                              | 36:           | 140-141  | 2005.  |
| 堀井可奈, 石川肇, 村澤章.   | 特集：関節リウマチ患者の上肢機能－維持・改善をめざして 上肢障害の評価.   | Journal of Clinical Rehabilitation. | 15:           | 413-419  | 2006;  |
| 柏木聡, 村澤章, 中園清, 石川肇  | 当院における関節リウマチ患者での人工肘関節周囲の骨折.  | 中部リウマチ.                             | 37:           | 32-33    | 2006 ; |
| Hirata G, Miyahara H, Esaki Y, Miyamura T, Suematsu E, Yamamoto M, Hori A, Kawamoto T, Kondo M. | The protective effect of infliximab for bone destruction in RA patients        | APLAR Joournal of Rheumatology      | 9 (Suppl. 1): | 203-204, | 2006.  |
| 1) 宮原寿明.  | 薬物療法抵抗性リウマチに対する手術療法のタイミングと手技   | 臨床リウマチ                              | 18 :          | 277-287, | 2006   |
| 2) 宮原寿明.  | 人工膝・股関節の耐久年数について.  | リウマチクリニック                           | 3 :           | 15,      | 2006   |

|   |   |  |      |                |       |
|---|---|--|------|----------------|-------|
| 木村友厚 田中 栄<br>石黒直樹 宮原寿明<br>田中郁子.   | 整形外科医からみたり<br>ウマチ治療の新時代.  | 炎症と免疫  | 14 : | 681-692,       | 2006  |
| 2) Sasaki K, Takagi M,<br>Konttinen YT, Sasaki<br>A, Tamaki Y, Salo J,<br>Ogino T, Santavirta<br>S: | Up-regulation of<br>matrix<br>metalloproteinase<br>(MMP-1) and its<br>activator MMP-3 of<br>human osteoblast by<br>uni-axial cyclic<br>stimulation. | Journal of Biom<br>edical Material<br>Research | 80B: | 491-498        | 2007. |
| 高木理彰、玉木康信、<br>小林真司、川路博之、<br>佐々木幹、佐藤哲也、<br>浦山安広、大楽勝之、<br>井田英雄、石井政次                                   | 弛緩人工股関節骨インプ<br>ラント境界面における破<br>骨細胞非依存性骨吸収の<br>可能性.   | 日本股関節学会<br>誌                                   | 32:  | 513-516,       | 2006. |
| 高木理彰、玉木康信、<br>高窪祐弥、長谷川浩<br>士、小林真司、川路博<br>之、佐々木幹、石井政<br>次  | 人工股関節素材摩耗粉に<br>対する生体反応. -Toll-<br>like receptor 2, 4の組<br>織局在に関する検討 -.  | : 東日本整形外<br>科災害外科学会<br>誌                       | 18:  | 119-123,       | 2006. |
| 高木理彰、清重佳郎2  | 関節リウマチ手関節形成<br>的滑膜切除術における伸<br>筋腱リアライメントと手<br>関節尺側安定化の有用性  | 日本手の外科学<br>会誌                                  | 2:   | 228-232,       | 2005. |
| 玉木康信、高木理彰、<br>佐々木幹、佐々木明<br>子、長谷川浩士、荻野<br>利彦、石井政次  | ラット骨髄由来初代培養<br>マクロファージのチタン<br>顆粒貪食後の細胞動態.   | 日本人工関節学<br>会誌                                  | 35   | 87-88,         | 2005  |
| 玉木康信、高木理彰、<br>佐々木幹、佐々木明<br>子、長谷川浩士、荻野<br>利彦、後藤薫:  | ラット骨髄由来初代培養<br>マクロファージのチタン<br>貪食能の検討.   | 東日本整形外科<br>災害外科学会誌                             | 17:  | 211-218,       | 2005. |
| 高木理彰:   | Toll-like receptor.   | 臨床整形外科   | 41:  | 1296-<br>1298, | 2006. |

|   |   |                               |     |          |       |
|---|---|-------------------------------|-----|----------|-------|
| 高木理彰、小林真司、<br>川路博之、高窪祐弥、<br>玉木康信、塚元重治、<br>佐々木幹、石井政次:  | 人工股関節周囲の微小環<br>境、骨・インプラン境界<br>面の生体反応.   | バイオマテリア<br>ル                  | 23: | 422-430, | 2005  |
| 高木理彰、清重佳郎:  | RA手関節治療における筋<br>腱ライメントと手関<br>節尺側安定化の意義.   | Monthly Book Or<br>thopaedics | 18: | 49-60,   | 2005. |
| 1) Yoshitama T, Yamag<br>uchi A, Izumihara T,<br>Matsuda T, Nagai S, N<br>iimura T, Tei C.<br>y | Comparative evaluati<br>ons of KL-6 and surf<br>actant protein D as<br>serum markers for in<br>terstitial pneumonia<br>associated with col<br>lagen diseases. | Modern Rheumat<br>olog        | 11: | 121-126  | 2001; |
| 大坪秀雄、松田剛正.  | RAの活動性と重症度の<br>評価.  | 関節外科                          | 32: | 76-82.   | 2004; |
| 吉玉珠美 松田剛正.  | 関節リウマチの病院に<br>おける治療.  | 関節外科                          | 23, | 76-82.   | 2004  |
| 大坪秀雄、松田剛正.  | インフリキシマブ投与<br>の実際.  | リウマチ科                         | 36  |          | 2006  |