

200729012A

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

免疫疾患の既存治療法の評価と その合併症に関する研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

平成20年3月

主任研究者 田中 良哉

【目 次】

I. 構成員名簿	1
II. 総括研究報告	
免疫疾患の既存治療法の評価とその合併症に関する研究 田中 良哉（産業医科大学 医学部 第一内科学講座）	3
III. 分担研究報告	
1. 全身性エリテマトーデスに伴う血栓性微小血管障害症の疫学調査と治療の評価（小委員会研究） 渥美 達也（北海道大学大学院医学研究科 病態内科学講座・第二内科）	17
2. 免疫疾患に合併したサイトメガロウイルス感染症に関する研究（小委員会研究） 猪熊 茂子（東京都立駒込病院 アレルギー膠原病科）	20
3. 大量ステロイド投与膠原病患者におけるステロイド骨粗鬆症に関する前向きコホート多施設研究（小委員会研究） 熊谷 俊一（神戸大学大学院医学系研究科 臨床病態免疫学講座）	25
4. ループス精神病の既存治療の評価に関する研究（小委員会研究） 廣畑 俊成（北里大学 医学部 膠原病・感染内科）	30
5. 抗リン脂質抗体症候群における補体活性化に関する研究 渥美 達也（北海道大学大学院医学研究科 病態内科学講座・第二内科）	34
6. 膠原病のステロイド抵抗性病態におけるシクロスポリン A の有用性に関する研究 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）	37
7. 膠原病・リウマチ性疾患に合併するニューモシスチス肺炎の早期診断と1次予防基準に関する研究 齋藤 和義（産業医科大学 医学部 第一内科学講座）	39
8. 膠原病に合併する肺動脈性肺高血圧症における血管拡張剤の選択に関する研究 田中 住明（北里大学 医学部 膠原病・感染内科）	43
9. SLE 患者における感染症の予測因子に関する研究 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）	46
10. 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研究 平形 道人（慶應義塾大学 医学部 内科学）	48
11. 膠原病に合併した脊椎圧迫骨折に関する研究 森本 真司（順天堂大学 医学部 膠原病内科）	51
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	55
V. 研究成果の刊行物・別刷	67

【 I 】 構成員名簿

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）

「免疫疾患の既存治療法の評価とその合併症に関する研究」構成員名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	田中 良哉	産業医科大学 医学部 第一内科学講座	教 授
分担研究者	渥美 達也	北海道大学大学院医学研究科 病態内科学講座・第二内科	講 師
	猪熊 茂子	都立駒込病院 アレルギー膠原病科	部 長
	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
	熊谷 俊一	神戸大学大学院医学系研究科 臨床病態免疫学講座	教 授
	齋藤 和義	産業医科大学 医学部 第一内科学講座	准教授
	田中 住明	北里大学 医学部 膠原病・感染内科	講 師
	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
	平形 道人	慶應義塾大学 医学部 内科学	講 師
	廣畑 俊成	北里大学 医学部 膠原病・感染内科	教 授
	森本 真司	順天堂大学 医学部 膠原病内科	准教授

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究協力者	卜部 貴夫	順天堂大学 医学部 脳神経内科	准教授
	岡田 純	北里大学 医学部 膠原病・感染内科	准教授
	岡田 洋右	産業医科大学 医学部 第一内科学講座	講 師
	笠間 毅	昭和大学 医学部 第1内科学 リウマチ膠原病内科	准教授
	河野 誠司	神戸大学大学院医学系研究科 臨床病態免疫学講座	講 師
	川人 豊	京都府立医科大学 内科学 内分泌・免疫内科学部門	講 師
	菊地 弘敏	帝京大学 医学部 内科学	助 教
	沢田 哲治	東京大学大学院医学系研究科 アレルギーリウマチ内科	助 教
	高林 克日己	千葉大学医学部附属病院 企画情報部	教 授
	西村 勝治	東京女子医科大学 神経精神科	医 員
	西村 邦宏	神戸大学大学院医学系研究科 立証検査医学講座	助 教
	山崎 雅英	金沢大学大学院医学系研究科 細胞移植学講座（血液内科）	講 師
	吉尾 卓	自治医科大学 内科学講座 アレルギー膠原病学部門	准教授

【Ⅱ】総括研究報告

免疫疾患の既存治療法の評価とその合併症に関する研究（H17-免疫-一般-012）

主任研究者 田中良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座 教授

分担研究者	瀧美達也	北海道大学大学院医学系研究科免疫病態内科学 講師
	猪熊茂子	都立駒込病院アレルギー膠原病科 部長
	亀田秀人	埼玉医大総合医療センター第二内科 講師
	熊谷俊一	神戸大学大学院医学系研究科生体情報医学講座 教授
	齋藤和義	産業医科大学医学部第一内科学講座 准教授
	田中住明	北里大学医学部膠原病・感染内科学 講師
	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
	平形道人	慶応義塾大学医学部内科学講座 講師
	広畑俊成	北里大学医学部膠原病・感染内科学 教授
	森本真司	順天堂大学医学部膠原病内科 准教授
研究協力者	卜部貴夫	順天堂大学医学部神経内科 准教授
	岡田 純	北里大学医学部膠原病感染内科 准教授
	岡田洋右	産業医科大学医学部第一内科学講座 講師
	笠間 毅	昭和大学医学部第1内科学 准教授
	菊池弘敏	帝京大学医学部内科 助教
	河野誠司	神戸大学大学院医学系研究科臨床病態免疫学講座 講師
	沢田哲治	東京大学大学院アレルギー・リウマチ内科学 助教
	西村勝治	東京女子医科大学神経精神科
	西村邦宏	神戸大学大学院医学系研究科立証検査医学講座 講師
	山崎雅英	金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学講座 講師

研究要旨

全身性自己免疫疾患の治療は、ステロイド薬等の副作用の多い非特異的免疫療法が中心で、既存治療法による合併症は、生命予後を決定する重要因子である。そこで、多施設間の多数症例の臨床成績の解析から、膠原病に対する既存治療法に関して、生命予後に直結する臓器合併症である (1) 血液障害(血栓性微小血管障害症)、(2) 中枢神経系障害(ループス精神病)、(3) 呼吸器障害(膠原病に伴う間質性肺炎、縦隔気腫)、(4) ステロイド骨粗鬆症、(5) 日和見感染症(ニューモシスティス肺炎、サイトメガロウイルス感染症)の5項目に焦点を絞り、既存治療法の有効性や副作用の発現を評価した。

ループス精神病 126 症例を対象に、既存治療である経口ステロイド(CS)、ステロイドパルス治療(CS pulse)、シクロフォスファミドパルス治療(IVCY)の有用性と副作用の比較検討を行った。ループス精神病全体の解析では、CS pulseとIVCYには治療効果に有意差はなかった。しかし、acute confusional stateを有する57症例の検討では、IVCYのハザード比は 0.5176 ($p=0.0516$)であり、有用性を強く示唆するものであった。

SLE に伴う血栓性微小血管障害症 (TMA) の疫学調査と治療の評価に関する研究では、SLE に合併する TMA の疫学と既存治療の評価が可能であった。SLE に伴う血栓性微小血管障害症 (TMA) は、発症頻度は毎年 0.14% と低い、生存率は 74% で疾患活動性の高い SLE に併発する重要な合併症である。SLE に併発した TMA に対しては、血漿交換療法、ついで、IV-CY 療法が推奨され、ステロイドの有用性は評価がわかれた。予後不良因子として、高年齢、低血小板数、高 CRP 血症、正常血清補体価が上げられた。

膠原病とその類縁疾患で中大量ステロイド初回治療例を対象とし、ビスホスホネート製剤 (以下 Bis 剤) の効果を解析するための前向きコホート研究を計画した。対象は、新規にプレドニゾン換算 0.4mg/kg x4 週間以上で治療を開始する膠原病患者 101 例を登録した。骨折予防には、ステロイド治療開始直後から D3 単独か D3+Bis 剤 (アレンドロネートかリセドロネート) 併用のいずれかを投与した。層別化解析を行い、多重線形回帰分析により調整した上で評価したところ、閉経後女性では Bis 剤投与群に関しては、骨塩量が上昇したのに対して、非投与群は有意に減少していた。閉経前女性、男性では両群の差は有意ではなかった。腰椎圧迫骨折については、発生率に差を認めなかった。以上に基づき、中大量ステロイド投与膠原病患者におけるステロイド骨粗鬆症の予防について、新たに診療ガイドラインを作成した。

免疫疾患に合併するサイトメガロウイルス感染症は、高用量の経口ステロイドにとどまらず MPSSL パルスやシクロホスファミドをはじめ強力な免疫抑制治療をなされており、転帰不良も少なくなかった。調査対象は計 7377 例、うち 151 例を CMV 感染ありと診断した。個々の統計解析を介して CMV 感染患者の生命予後に影響する因子として、臨床症状有り、高齢、末梢血リンパ球低値、他感染の合併、MPSSL パルスをを用いた治療が挙げられた。なお、CMV 抗原血症は臨床症状の有無と関連し、臨床における意義等が明らかになった。

A. 研究目的

全身性自己免疫疾患 (膠原病) は多臓器病変を特徴とし、長期に亘り生活に著しい支障をきたすが、治療は、ステロイド薬、免疫抑制薬等の副作用の多い非特異的免疫療法が中心で、これら既存治療法による合併症は、生命予後を決定する重要な因子である。しかし、既存治療法の評価や合併症対策は、各施設の裁量に委ねられ、エビデンスの少ない治療法を選択しているのが現状である。これら多岐に亘る課題を解決するために、多施設間での共同臨床研究を介して多数症例を集積し、疾患制御、臓器障害、長期予後、QOL 向上などの観点から解析する必要がある。膠原病に対する既存治療法に関して、多施設間の多数症例の臨床成績の解析から、既存治療法の有効性や副作用の発現について評価を行った。本報告書では下記の 5 項目、即ち、特に生命予後に直結する臓器障害に対する既存治療の評価、並びに、既存治療に伴う合併症に関する評価に焦点を絞り報告する。

(1) 血液障害 (血栓性微小血管障害症)

(2) 中枢神経系障害 (ループス精神病)

(3) 呼吸器障害 (膠原病に伴う間質性肺炎、縦隔気腫)

(4) ステロイド骨粗鬆症

(5) 日和見感染症 (サイトメガロウイルス感染症)

B. 研究方法

分担研究者が各テーマに沿って研究協力者を含む小委員会を組織し、効率的、有機的な研究の実践を行った。

(1) 全身性エリテマトーデスに伴う血栓性微小血管障害症 (TMA) の疫学調査と治療の評価 (渥美達也委員長): 厚生労働省特定疾患対策事業に登録されている SLE 患者のうち、過去 3 年間に診療をおこなった総数、そのうち TMA と診断され治療された症例を後向きに解析した。TMA の臨床経過と治療内容、転帰を集計し、治癒例についてはそれぞれの治療の効果判定を主治医による Visual Analog Scale (VAS) を用いて評価した。

(2) ループス精神病の既存治療法の評価に関する研究 (広畑俊成委員長): 1992 年以降に初発したループス

精神病患者、126 症例について症例の調査は、調査票を用いて行った(2007年10月末日に回収)。調査票には、症例の基礎情報と治療方法、エンドポイントとしてループス精神病の増悪および死亡、副作用(大腿骨骨頭無菌性骨壊死、胸腰椎圧迫骨折、感染症など)の発現を記入してもらった。解析方法には Kaplan-Meier 法を用いて、寛解期間(疾患増悪および死亡のない期間)を求めた。また、各種の治療方法効果を、Cox ハザード法にて年齢および性別で調整して得られたハザード比(HR)を用いて行った。

(4) 膠原病に合併したサイトメガロウイルス(CMV)感染症に関する研究

当班に参加した12施設にアンケート調査を行い8施設より回答をえた。対象は2000年4月から2005年3月に各施設に入院した免疫疾患患者で、CMV 感染ありと判断された群について詳細な調査を行った。CMV 感染の診断は CMV 抗原血症陽性あるいは CMV 感染を示唆する組織所見によった。調査対象は計7377例、うち151例を CMV 感染ありと診断した。

(5) 中大量ステロイド投与膠原病患者におけるステロイド骨粗鬆症の前向きコホート多施設研究(熊谷俊一委員長):対象は、参加10施設にて新規に副腎皮質ホルモン(プレドニゾロン換算 0.4mg/kg x4 週間以上)で治療を開始する SLE、PM/DM、MCTD、各種血管炎患者の全例を対象とした。除外基準として胸椎・腰椎圧迫骨折の既往のある患者・透析導入患者を含まないこととした。「エンドポイント」は胸椎・腰椎圧迫骨折の有無、腰椎骨密度である。登録期間は平成17年10月1日より1年間で、観察期間は登録より2007年12月まで。骨折予防の投与方法は、ステロイド治療開始直後から D3 単独か D3+Bis 剤併用のいずれかを投与。ただし、Bis 剤を使用する際には、リセドロネートかアレンドロネートを選択する。胸椎・腰椎圧迫骨折出現時には、二次予防として D3 単独群は Bis 剤投与を考慮する。検査項目は、胸椎・腰椎単純 X 線撮影、腰椎・大腿骨頸部骨密度、採血検査。データは中央管理とし、本研究の大きな特色として専用ソフトを開発しており、医師主導型の研究で問題となる症例データの管理を円滑に行えるように配慮した。

(倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、ヘルシンキ宣言を遵守し、研究分担者の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、患者及び家族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。患者の個人情報に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、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益も被らない事を明確にする。なお、患者情報に関しては、個人情報守秘義務を徹底し、また、主任研究者の施設コンピューターを用いた中央管理とする。また、本研究の大きな特色として神戸大学大学院(熊谷俊一班員)を中心に専用ソフトを開発しており、医師主導型の研究で問題となる症例データの管理を円滑に行えるように配慮している。

C. 研究結果

(1) 全身性エリテマトーデスに伴う血栓性微小血管障害症(TMA)の疫学調査と治療の評価

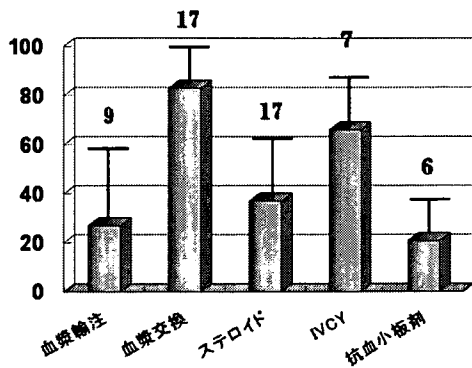
分担研究者 10 施設、研究協力者 9 施設から回答があった。3 年間の SLE の総数は 6,392 例であり、そのうち TMA は 27 例で発症していた(毎年 0.14%)。TMA 発症時の平均年齢は 42±14 歳、SLE を発症してから TMA を発症するまでの期間は平均 10±7.5 年、TMA を発症したときの SLE は、15 例(56%)で活動性ありと判定された。死亡例は 7 例(26%)であった。

治癒した 17 例に対して行われた治療で、主治医による VAS では血漿交換がもっとも高く(n=16, 85.4±10.9 mm)、ついで IVCY (n=7, 66.5±20.8 mm)、ステロイド(n=16, 39.6±25.4 mm)であった。治癒にいたるまでの治療期間は 71±56 日であった。治癒例と生存例との背景を比較検討したところ、予後増悪因子がわかった。

表 1 SLE における TMA の予後不良因子

1. 高年齢
2. 低血小板数
3. 高 CRP 血症
4. 正常血清補体価

図1 VASによる治療効果の評価



(2) ループス精神病の既存治療法の評価に関する研究

1. 臨床症状および治療内容

女性は111人で88.1%を占めた。SLE診断時年齢の中央値は25.7(四分位範囲20.0, 36.4)歳、ループス精神病診断時年齢は30.2(23.5, 42.1)歳であった。SLE発症からループス精神病発症までの期間は、4.8(0.0, 127.9)か月であった。ループス精神病症状出現から治療開始までの期間6(0, 33)日であった。

ループス精神病分類による内訳は acute confessional state が57例(45%)、mood disorders 28例(22%)、psychosis 28例(22%)、cognitive dysfunction 20例(16%)、anxiety disorder 9例(7%)であった。26例(21%)には、seizures and seizure disordersの合併がみられた。初回治療において、全例で経口ステロイド(CS p.o.)が投与され、その中央値はプレドニン換算で60(48, 60)mgであった。79例でステロイドパルス治療(CS pulse)、34例でシクロフォスファミドパルス治療(IVCY)が施行され、16例は併用治療であった。

2. 治療予後と各種治療との関係

最長7.2年間の観察が行われた。転帰の判定は124で可能であった。そのうち増悪または死亡例が39(31.5%)、寛解状態例(脱落2例を含む)85(68.5%)であった。最長7.1年間観察され、脱落例は2例、増悪または死亡例は38例であった。寛解期間は5.1±0.3年(平均±標準誤差)で、1年、2年、5年後の推定寛解率は89.7%、80.6%、58.3%であった。ループス精神病全体の検討において、CS pulseとIVCYのHRには有意な差

がなかった。

3. acute confessional state 症例の解析

ループス精神病の中で、ACS症例(57例)が最も多くを占めたのでサブ解析を行った。CS pulseは36例、IVCYは14例で行われた。これらの結果は、統計的な有意差は認められなかったが、ACSの治療においてIVCYの有効性を強く示唆するものであった。

図2 ACS 57症例における治療経過

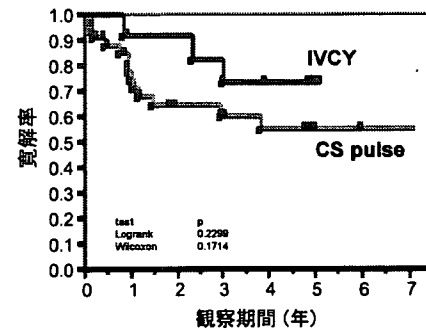


表2 ACS 57症例の各種治療の増悪/死亡ハザード比

	HR	95% CI		p
Univariate				
CS p.o. (mg)	0.9827	0.9552	1.0050	0.1383
CS pulse	1.1188	0.6248	2.3656	0.7270
IVCY	0.6670	0.3190	1.1720	0.1707
Multivariate				
CS p.o. (mg)	0.9728	0.9357	1.0005	0.0548
CS pulse	1.2806	0.6511	2.9328	0.4956
IVCY	0.5176	0.2029	1.0042	0.0516

HR was adjusted for sex and age

(4) 中大量ステロイド投与膠原病患者におけるステロイド骨粗鬆症の前向きコホート多施設研究

1) 中大量ステロイド投与膠原病患者におけるステロイド骨粗鬆症の前向きコホート多施設研究

2007年12月時点で101例中94例が追跡可能であった。年齢による骨塩量減少を考慮し、層別化解析を行った。閉経前女性、閉経後女性、男性で層別化した場合の腰椎骨密度変化に関して年齢、ステロイドパルスの有無などを多重線形回帰分析により調整した上で評価した。閉経後女性では Bis 剤投与群に関しては、骨塩量が0.008±0.036上昇したのに対して、非投与群は-0.126±0.259と有意に減少していた。(P=0.0473) 閉経前女性、男性では両群の差は有意ではなかった。(p=0.795及び0.663)。腰椎圧迫骨折については、観察期間中 Bis 投与群に1例の骨折を認めたのみで、発生率

に差を認めなかった。

2)ステロイド骨粗鬆症性骨折のエビデンスに関する研究：現在までに刊行された報告より、13 の無差別化比較試験をBis剤に関して見出した。骨塩量の増加に関してメタアナリシスを行ったところ、全体としてBis剤に関しては3.2%(95% CI 2.7-3.6)の骨塩量の増加が認められ有意に効果が期待されることが明らかとなった。また、ステロイド骨粗鬆症性骨折の予防効果に関しては5本の報告がありBis剤投与に関して有意差を見出したのはReidらによるリセドロネートの効果に関する研究のみであった。特に閉経前女性に関してのデータを抽出したが有意な骨折率の差を認めなかった。

(5) 膠原病に合併したサイトメガロウイルス感染症に関する研究

調査対象は計7377例、うち151例をCMV感染ありと診断した。診断の根拠は149例が抗原血症陽性(うち2例は生検、2例は剖検でも感染を確認)、2例は抗原血症陰性であるが消化管からの生検により診断された。診断時117例が有症状であり、発熱(n=92)、呼吸器症状(n=16)、消化器症状(n=15)、眼科異常(n=1)の順であった。34例は無症状であった。CMV発症前1年以内の原疾患に対する最高治療は1例を除く全例(n=150)に経口ステロイドが投与されておりPSL換算でその中央値(範囲)は54.5(10-100)mgであった。加えてMPSSLパルスが81例、エンドキサン(CYC)が64例(うち静注パルス48例)、その他の免疫抑制剤(アザチオプリン、メントレキセート、シクロスポリン他)が36例に投与されており、組み合わせで投与された例も少なくなかった。

CMV感染患者中44例は最終的に死亡(106例は生存)しており、年齢の分布は死亡群で61.3(15.9-83.1)歳、生存群で50.5(6.5-83.2)歳であり(p=0.003)、59.3歳以上が予後不良と関連していた。経口ステロイドの投与量は両群間で差はなかったが死亡例では2例を除く全てに経口ステロイド以外の治療が併用されていた。MPSSLパルスの使用は予後不良と有意に関連していた(p=0.009)。また感染診断時に有症状であった群、他の感染症の合併群は有意に死亡が多かった(p=0.004, 0.007)。85例に抗ウイルス薬が投与されたが生死に関

して治療の有用性は証明できなかった。

診断時のCMV抗原血症価に関しては有症状患者で10.1(0.0-2998.0)/10⁵ PMNs、無症状患者で4.0(1.3-1144.4)/10⁵ PMNsと有症状群で高く(p=0.001)、5.6/10⁵PMNsが有症状の閾値として算出された。また診断時の末梢血リンパ球数は死亡群で492(0-1778)/mm³、生存群で762(144-3256)/mm³と死亡群で有意に低く(p=0.009)、ROC解析にて600/mm³がその閾値であった。

D. 考察

(1) 全身性エリテマトーデスに伴う血栓性微小血管障害症(TMA)の疫学調査と治療の評価

膠原病に合併する急性の臓器病変のうち、もっとも予後不良とされる病態のひとつが血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)を含む血栓性微小血管障害症(TMA)である。TMAは細血管障害性溶血性貧血、破壊性血小板減少、細血管内血小板血栓に伴う臓器障害を特徴とする症候群で、そのうちvon Willebrand特異的切断酵素であるADAMTS13の活性が低下したために発症するのがTTPと定義されている。続発性TMAの原因として最も多いのが膠原病、とくに全身性エリテマトーデス(SLE)であるとされているが、まれな病態であり、疫学的な調査はこれまでおこなわれていない。また、SLEに伴うTMAの治療には経験的に血漿交換がおこなわれているが、その評価に関するデータもない。そこで血液小委員会では、分担研究者および研究協力者の施設に依頼してSLEに合併するTMAの調査をおこない、発症頻度および治療の評価をおこなった。SLEに続発するTMAの発症頻度は毎年0.14%であり、その重篤度からTMAは臨床的には重要であるが、まれな合併症であることが示された。SLEを発症してから平均約10年後に発症しているが、SLEの活動性亢進をともなう場合が半数強であり、残りはTMAが単独で発症していた。生存率は74%と、SLEの他の合併症に比べると低いと考えられる。生存例に対しておこなわれた治療では、血漿交換の貢献度が主治医から高く評価されていた。症例は少ないがIVCYの治療効果の評価も高かった。ステロイドの有用性は症例によって評価がわかれた。予後不

良因子として、高年齢、低血小板数、高 CRP 血症、正常血清補体価が上げられた。

(2) ループス精神病の既存治療法の評価に関する研究

ループス精神病は全身性エリテマトーデス(SLE)の難治性病変の1つであり、現在もその治療には苦慮することが少なくない。現在、ループス精神病の治療には大量ステロイドやシクロフォスファミドなどが用いられているが、その効果や副作用の発現などの長期経過についてのエビデンスはない。本研究では、これらの既存治療の治療成績や副作用の発現を5年間にわたり調査し、ループス精神病の治療予後を明らかにすることを目的とした。ループス精神病124症例の初回治療後5年間の経過観察より、CS pulse およびIVCYの間には、治療効果に有意な差が認められなかった。しかしACS症例だけを検討した結果、IVCYの有効性はHR=0.5167であり、わずかに有意差はつかなかったが、十分に期待できるものと推測された。このことは、ループス精神病の病態には抗神経抗体の関与を指示する報告が蓄積されている事実から、妥当性の高いものと考えられる。

これらの結果より、ループス精神病の治療成績の向上には、治療方法が症状や重症度により細分化される必要があると考えられる。本研究では、その1つとして、ACS症例の治療にIVCYを積極的に取り入れるべきこと示唆していると考えられる。同時に高いQOLを保つためには、経口コルチコステロイドの初期投与量を減量することと考慮する必要もあると考えられる。この治療戦略の妥当性を証明するためには、これらをデザインに組み込んだ前向き試験が必要だと考えられた。

(4) 中大量ステロイド投与膠原病患者におけるステロイド骨粗鬆症の前向きコホート多施設研究

我々の行った中大量ステロイド投与膠原病患者におけるステロイド骨粗鬆症の前向きコホート多施設研究との結果からは年齢別にBis剤投与に効果の差が認められた。閉経後女性ではBis剤の予防的服用により、骨密度減少を防ぎうることで、又D3の効果は有意にBis剤に劣ることが明らかとなった。閉経前では、大量ステロイド使用しても、Bis剤とD3の投与効果に差はなく、直ちには骨密度は低下しないことが認められた。

ステロイド服用後では、Bis剤服用の有無にかかわらず、10%以上で骨折が認められ、長期的には骨折リスクが高いといわれているが、本研究では観察期間が短期であるために骨折は少なく今後の継続的観察が必要であると思われる。Bis剤の骨折予防効果に関しては先行する研究では明らかではなく、特に閉経前女性に関して先行する研究データは比較的まれでD3と効果の差がない可能性があることが、我々のシステムレビューにより明らかになった。

(5) 膠原病に合併したサイトメガロウイルス感染症に関する研究

CMVは重篤な臓器障害を発症すると予後不良であり、重症化前に体内より検出する試みが積み重ねられCMV特異抗原を血球中より同定する抗原血症法が用いられるようになった。抗原血症価は臓器障害のリスクや重症度と相関した優れた陽性予測値を持つこともわかり移植領域ではそのモニタリングにより症状重篤化前に治療を開始するpreemptive strategyがとられ奏効している。本研究では全てに近い症例が抗原血症を主な根拠に診断がなされていたが有症状と抗原血症価が相関していた事実は調査対象とした一般的な臨床症状が原病や他の合併感染以上にCMVに起因していたことを示唆しており、これは他の合併感染を除いた症例に限っての解析でも同様の相関を認めた事実によっても裏付けられる。なお合併感染に関してはCMVの活性化がその重症化を助長した可能性もある。

原病に対する治療としては経ロステロイドに加え80%以上の患者にMPSSLパルス或いは免疫抑制剤が投与されており、全般的に見てCYCの投与が多い傾向にあった。一方でステロイドのみで加療された群でも死亡が少なく注意が必要と考えられ、特にMPSSLパルスの使用は死亡率を有意に高めた。CMVへの免疫は抗原特異的T細胞に依存しているとされ、ステロイドを含む免疫抑制治療によりその機能は低下すると考えられるがこれは本研究において死亡群で末梢血リンパ球数が有意に低かった事実とも関連している可能性もある。

抗ウイルス治療の有用性は証明できなかったが治療導入群の原病や感染の状態は把握できておらず死亡の高リスク群に重点的に用いられた可能性があり治療の

有用性の詳細な検討に関しては個々の患者の経時的な観察をはじめ新たな研究デザインが必要である。現時点では転帰不良の危険因子として同定された高齢 (>59.3 歳)・末梢血リンパ球低下 (<600/mm³)・他感染の合併・有症状・MPSL パルスの使用、また有症状の閾値である抗原血症値>5.6/10⁵ PMNs を考慮の上抗ウイルス治療を行うべきであると考えられた。

E. 結論

多施設間の多数症例の臨床成績の解析から、膠原病に対する既存治療法に関して、生命予後に直結する臓器合併症である (1) 血液障害 (血栓性微小血管障害症)、(2) 中枢神経系障害 (ループス精神病)、(4) ステロイド骨粗鬆症、(5) 日和見感染症 (サイトメガロウイルス感染症) の4項目に焦点を絞り、既存治療法の有効性や副作用の発現を評価した。

厚生労働省特定疾患対策事業への登録および研究班員を中心とした多施設研究により、SLE に合併する TMA の疫学と既存治療の評価が可能であった。SLE に伴う血栓性微小血管障害症 (TMA) は、発症頻度は毎年 0.14%と低いが、生存率は 74%で疾患活動性の高い SLE に併発する重要な合併症である。SLE に併発した TMA に対しては、血漿交換療法、ついで、IV-CY 療法が推奨される。予後不良因子として、高年齢、低血小板数、高 CRP 血症、正常血清補体価が上げられた。

ループス精神病は、女性に多く (111 例、88%)、発症年齢中央値は 30.2 歳、死亡例は 38 例。acute confessional state が 56 例と約半数、mood disorders 28 例、psychosis 28 例が 1/4 ずつであった。全例でステロイドが経口投与され、79 例でステロイドパルス治療、34 例で IV-CY、16 例は両者の併用治療であった。ループス精神病の中で最も多い acute confessional state (ACS) 症例のサブ解析を行った。IVCY の有効性は HR=0.5167 であり、わずかに有意差はつかなかったが、ACS の治療において IVCY の有効性を強く示唆するものであった。

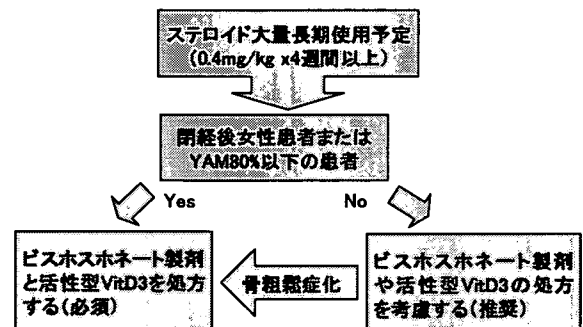
中大量ステロイド投与膠原病患者におけるステロイド骨粗鬆症の前向きコホート多施設研究を踏まえ、ステロイド中大量服用膠原病患者の骨粗鬆症治療ガイ

ドラインとして以下を提唱する。

ステロイド大量長期使用予定 (0.4mg/kg x4 週間以上) の膠原病患者においては、

1. (必須) 閉経後女性または腰椎骨密度が YAM 80% 以下の症例においては、ビスホスホネート製剤と活性型 VitD3 を処方する。
2. (推奨) 1に当てはまらない閉経前女性や男性においては、ビスホスホネート製剤や活性型 VitD3 の処方が推奨される。定期的に骨密度と骨折の有無をチェックし、骨粗鬆症の早期診断に努め、診断確定に至れば上記を処方する。
3. ステロイド大量服用患者では、ビスホスホネート製剤でも骨折が予防できない可能性があり、骨折の危険因子を避ける。

ステロイド大量服用膠原病患者における骨粗鬆症治療
骨折予防ガイドライン
(2008年3月 厚生労働省 主任研究者 田中良哉、委員長 熊谷俊一)



(注) 骨密度保持にもかかわらず骨折リスクが高いため、骨折の危険因子を極力避ける。

リウマチ・膠原病患者において CMV 感染症は強力な免疫抑制治療を受けている群に多く、転帰不良の者も多かった。その予後には臨床症状有り、高齢、末梢血リンパ球低値、他感染の合併、MPSL パルスをういた治療が影響していた。なお、CMV 抗原血症は臨床症状の有無と関連していた。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(主任研究者)

田中良哉

- 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* (2007) 66, 470-475
- 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* (2007) 56, 1559-1568
- Sawamukai N, Saito K, Yamaoka K, Nakayamada S, Ra C, Tanaka Y. Leflunomide inhibits PDK1/Akt pathway and induces apoptosis of human mast cells. *J Immunol* (2007) 179: 6479-84
- Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Nishimoto N, Miyasaka N, Sumida T, Shima Y, Takada K, Matsumoto I, Saito K, Koike T. A multi-center phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* (2007) 17, 191-197
- 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* (2007) 46, 597-603
- Takeuchi T, Tatsuki T, Nogami N, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, Harigai M, Ryu J, Inoue K, Kondo H, Inokuma S, Kamatani N, Ochi T, Koike T: Post-marketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5,000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (2008) 67, 189-195
- Yamaoka K, Saito K, Nakayamada S, Yamamoto M,

Tanaka Y. Clinical images: Takayasu's arteritis. *Arthritis Rheum* (2007) 56, 2466

- Tsujimura S, Saito K, Nawata M, Nakayamada S, Tanaka Y. Overcoming drug resistance induced by P-glycoprotein on lymphocytes in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (in press)
- Tanaka Y, Takeuchi T, Inoue E, Saito K, Sekiguchi N, Sato E, Nawata M, Kameda H, Iwata S, Amano K, Yamanaka H. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: One-year clinical outcomes (RECONFIRM-2). *Mod Rheumatol* (in press)
- Tanikawa R, Okada Y, Nakano K, Tanikawa t, Hirashima M, Yamauchi A, Hosokawa R, Tanaka Y.. Interaction of galectin-9 with lipid rafts induces osteoblast proliferation through the c-Src/ERK signaling pathway. *J Bone Miner Res* (in press)
- Tanaka Y. B cell-targeting therapy using anti-CD20 antibody rituximab in inflammatory autoimmune diseases. *Internal Medicine* (in press)

(分担研究者)

渥美 達也

- Koike T, Atsumi T. "Resurrection of Thrombin" in the pathophysiology of the antiphospholipid syndrome.. *Arthritis Rheum* 56: 393-394, 2007
- Amengual O, Atsumi T, Komano Y, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T. A polymorphism in the Human Platelet Antigen 6b represents a risk factor for thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 56: 2803-2809, 2007
- Horita T, Ichikawa K, Kataoka H, Yasuda S, Atsumi T, Koike T. Human monoclonal antibodies against the complex of phosphatidylserine and prothrombin from patients with the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 16, 509-516, 2007

- Yasuda S, Stevens RL, Terada T, Horita T, Kataoka H, Takeda M, Fukae J, Atsumi T, Koike T. Defective Expression of Ras Guanine Nucleotide Releasing Protein 1 in a Subset of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol* 179: 4890-4900, 2007
- Koike T, Bohgaki M, Amengual O, Atsumi T. Antiphospholipid antibodies: lessons from the bench. *J Autoimmun* 28: 129-133, 2007
- Atsumi T. Therapeutic targets for antiphospholipid syndrome. *Blood* 110: 4141, 2007
- Bohgaki T, Atsumi T, Koike T. Development of multiple autoimmune diseases after CD34+-selected autologous hematopoietic stem cell transplantation in a patient with systemic sclerosis. *N Engl J Med* 357: 2734-2736, 2007
- Bohgaki T, Atsumi T, Koike T. Autoimmune disease after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Autoimmun Rev* (in press)
- Atsumi T, Horita T, Minori T, Koike T. Exchange of information in Rheumatology between East and West : From Man'yo-shu to the Future. *Arthritis Rheum* (in press).
- Sekiguchi N, Kawauchi S, Furuya T, Inaba N, Matsuda K, Ando S, Ogasawara M, Aburatani H, Kameda H, Amano K, Abe T, Ito S, Takeuchi T. Messenger RNA expression profile in peripheral blood cells from RA patients following treatment with an anti-TNF \cdot monoclonal antibody, infliximab. *Rheumatol* (in press).

熊谷 俊一

- Nakazawa T, Kawano S, Saigo K, Morinobu A, Koshihara M, Kuntz KM, Kamae I, Kumagai S. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 5; 146(11):797-808.
- Tamaki K, Kogata Y, Sugiyama D, Nakazawa T, Hatachi S, Kageyama G, Nishimura K, Morinobu A, Kumagai S. Diagnostic accuracy of serum procalcitonin concentrations for detecting systemic bacterial infection in patients with systemic autoimmune diseases. *J Rheumatol*. 2008 Jan; 35 (1):114-9.
- Hayashi N, Kawano S, Sugiyama D, Nishimura K, Nakazawa T, Morinobu A, Kumagai S. Overestimation of serum levels of rheumatoid factor caused by the presence of an incorrect calibrator in the Dade Behring kit. *Mod Rheumatol*. 2007;17 (5):447-9.
- Kasagi S, Kawano S, Nakazawa T, Sugino H, Koshihara M, Ichinose K, Ida H, Eguchi K, Kumagai S. A case of periodic-fever-syndrome-like disorder with lipodystrophy, myositis, and autoimmune abnormalities. *Modern Rheumatology*. In Press.
- Kurimoto C, Kawano S, Tsuji G, Hatachi S, Jikimoto T, Sugiyama D, Kasagi S, Komori T, Nakamura H, Yodoi J, Kumagai S. Thioredoxin may exert a protective effect against tissue damage caused by oxidative stress in salivary glands of Patients with Sjögren's syndrome. *J Rheumatol*.

亀田 秀人

- 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* 2007;17(2):92-97.
- Nagasawa H, Kameda H, Amano K, Takeuchi T. Clinical significance of elevated serum levels of matrix metalloproteinase-3 and C-reactive protein in patients with rheumatoid arthritis. *APLAR J Rheumatol* 2007;10:295-299
- Kameda H, Suzuki M, Takeuchi T. Platelet-derived growth factor as a therapeutic target for systemic autoimmune diseases. *Drug Target Insights* 2007;2:239-247.

2007 Oct; 34(10):2035-43.

- Nobuhara Y, Kawano S, Kageyama G, Sugiyama D, Saegusa J, Kumagai S. Is SS-A/Ro52 a hydrogen peroxide-sensitive signaling molecule? *Antioxid Redox Signal*. 2007 Mar; 9(3):385-91.
- Syampurnawati M, Tatsumi E, Furuta K, Takenokuchi M, Nakamachi Y, Kawano S, Kumagai S, Saigo K, Matsui T, Takahashi T, Nagai K, Yabe H, Kondo S, Hayashi Y. HLA-DR-negative AML (M1 and M2): FLT3 mutations (ITD and D835) and cell-surface antigen expression. *Leuk Res*. 2007 Jul; 31(7):921-9.
- 河野誠司, 熊谷俊一 膠原病でのステロイド性骨粗鬆症、新時代の骨粗鬆症学日本臨床 65 巻増刊 9 504-507, 2007.

齋藤 和義

- 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* 46(4):597-603, 2007
- 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*. 66(4):470-475, 2007
- Nakayamada S, Saito K, Nakano K, Tanaka Y. : Activation signal transduction by $\beta 1$ integrin in T cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 56(5):1559-1568, 2007
- Sawamukai N, Saito K, Yamaoka K, Nakayamada S, Ra C, Tanaka Y : Leflunomide inhibits PDK1/Akt pathway and induces apoptosis of human mast cells. *J Immunol* 179: 6479-84, 2007

- Tsujimura S, Saito K, Nawata M, Nakayamada S, Tanaka Y. : Overcoming drug resistance induced by P-glycoprotein on lymphocytes in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. (in press)
- 齋藤和義、田中良哉:ニューモシスチス肺炎の予防と治療の実際 リウマチ科 37(4):365-371, 2007

田中 住明

- Hashimoto A, Matsui T, Tanaka S, Ishikawa A, Endo H, Hirohata S, Kondo H, Neumann E, Turner IH, Muller-Ladner U.: Laser-mediated microdissection for analysis of gene expression in synovial tissue. *Mod Rheumatol* , 17(3), 185-190, 2007
- Kimura, M., Tanaka, S., Ishikawa, A., Endo, H., Hirohata, S., Kondo, H.: Comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole and aerosolized pentamidine for primary prophylaxis of *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in immunocompromised patients with connective tissue disease. *Rheumatol Int* (in press, DOI 10.1007/s00296-007-0505-4)

平形 道人

- E, Song YW, Mimori T, Targoff IN. Clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase. *Arthritis Rheum*. 56:1295-1303, 2007
- Sato S, Kuwana M, Hirakata M. Clinical characteristics of Japanese patients with anti-OJ (anti-isoleucyl-tRNA synthetase) autoantibodies. *Rheumatology* 46(5):842-845, 2007
- Sato S, Takada T, Katsuki Y, Kimura N, Kaneko Y, Suwa A, Hirakata M, Kuwana M. Longterm effect of intermittent cyclical etidronate therapy on corticosteroid-induced osteoporosis in Japanese patients with connective tissue disease: 7-year

followup. *J. Rheumatol* (in press)

広畑 俊成

- Hirohata S, Arinuma Y, Yanagida T: Specificity of enzyme-linked immunosorbent assay for IgG anti-NR2 glutamate receptor antibodies: Comment on the concise communication by Yoshio et al. *Arthritis Rheum*, 56: 386-387, 2007
- Aramaki K, Kikuchi H, Hirohata S: HLA-B51 and cigarette smoking as risk factors for chronic progressive neurological manifestations in Behcet's disease. *Mod Rheumatol*, 17:81-2, 2007
- Hirohata S, Arinuma Y, Takayama M, Yoshio T: Association of cerebrospinal fluid anti-ribosomal P protein antibodies with diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*, 9:R44, 2007
- Hashimoto A, Hayashi I, Murakami Y, Sato Y, Kitasato H, Matsushita R, Iizuka N, Urabe K, Itoman M, Hirohata S, Endo H. Antiinflammatory mediator lipoxin A4 and its receptor in synovitis of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 34 :2144-53, 2007
- Hirohata S. Histopathology of central nervous system lesions in Behçet's disease. *J Neurol Sci*, 2007[E-pub]

森本真司

- Yoshidome Y, Morimoto S, Tamura N, Kobayashi S, Tsuda H, Hashimoto H, Takasaki Y. A case of polymyositis complicated with myasthenic crisis. *Clin Rheumatol* 2007;26(9):1569-70.
- Yoshidome Y, Morimoto S, Tamura N, Kobayashi S, Tsuda H, Hashimoto H, Takasaki Y. A case of primary antiphospholipid antibody syndrome presenting with dysfunctional uterine bleeding and cerebral infarction. *Mod Rheumatol* 2007;17(3):251-2.

- Nakiri Y, Minowa K, Suzuki J, Mitsuo A, Amano H, Morimoto S, Tokano Y, Takasaki Y. Expression of CD22 on peripheral B cells in patients with rheumatoid arthritis: relation to CD5-positive B cells. *Clin Rheumatol* 2007;26(10):1721-3.
- Nakano S, Morimoto S, Suzuki J, Mitsuo A, Nakiri Y, Katagiri A, Nozawa K, Amano H, Tokano Y, Hashimoto H, Takasaki Y. Down-regulation of CD72 and increased surface IgG on B cells in patients with lupus nephritis. *Autoimmunity* 2007;40(1):9-15.
- Morimoto S, Nakano S, Watanabe T, Tamayama Y, Mitsuo A, Nakiri Y, Suzuki J, Nozawa K, Amano H, Tokano Y, Kobata T, Takasaki Y. Expression of B-cell activating factor of the tumour necrosis factor family (BAFF) in T cells in active systemic lupus erythematosus: the role of BAFF in T cell-dependent B cell pathogenic autoantibody production. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(7):1083-6.
- Kawasaki A, Tsuchiya N, Ohashi J, Murakami Y, Fukazawa T, Kusaoi M, Morimoto S, Matsuta K, Hashimoto H, Takasaki Y, Tokunaga K. Role of APRIL (TNFSF13) polymorphisms in the susceptibility to systemic lupus erythematosus in Japanese. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(5):776-82.
- Nakano S, Morimoto S, Suzuki J, Nozawa K, Amano H, Toakno Y, Takasaki Y. The role of pathogenic autoantibody production by Toll-like receptor 9 of B cells in active systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2007 in press.
- Watanabe T, Suzuki J, Mitsuo A, Nakano S, Tamayama Y, Katagiri A, Amano H, Morimoto S, Tokano Y, Takasaki Y. Striking alteration of some populations of T/B cells in systemic lupus erythematosus: Relationship to expression of CD62L or some chemokine receptors. *Autoimmunity* 2007 in press

2. 学会発表

(主任研究者)

田中良哉

- Tanaka Y. An emerging strategy for the treatment of SLE: Can B-cell-targeting biologics break through the treatment? The 1st Lupus International Symposium: Clinical Science (シンポジウム), Seoul. 平成 19 年 5 月 21-22 日
- Tanaka Y, Tokunaga T, Nawata M, Suzuki K, Iwata S, Yamaoka K, Nakayamada S, Saito K. Long-term Benefits of Rituximab (Anti-CD20) for Refractory Systemic Lupus Erythematosus. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2007, Barcelona. 平成 19 年 6 月 13-17 日
- Tanaka Y, Tokunaga M, Nawata M, Suzuki K, Iwata S, Yamaoka K, Saito K. Long-term follow up of rituximab (anti-CD20) therapy for refractory systemic lupus erythematosus. The 71st National Meeting of American college of Rheumatology, Boston. 平成 19 年 11 月 6-11 日
- 田中良哉. SLE の新規治療への挑戦 ~薬物抵抗性の克服と新規生物学的製剤の導入~. 第 51 回日本リウマチ学会総会学術集会(シンポジウム) 横浜. 平成 19 年 4 月 26-29 日
- B 細胞を標的とした炎症性免疫疾患の制御. 第 28 回日本炎症・再生医学会(シンポジウム)東京. 平成 19 年 8 月 2-3 日
- 田中良哉. B 細胞. 第 35 回日本臨床免疫学会総会(シンポジウム)東京. 平成 19 年 10 月 19-20 日
- 田中良哉. 抗 CD20 抗体による治療~基礎から臨床での新展開まで~ 第 57 回日本アレルギー学会総会(シンポジウム)横浜. 平成 19 年 11 月 1-3 日

(分担研究者)

亀田秀人

- 亀田秀人, 関口直哉, 長澤逸人, 天野宏一, 武井博文, 鈴木勝也, 西英子, 奥山あゆみ, 竹内勤. 関節リウマチに対するインフリキシマブ治療における β -D グルカン経時測定の有用性に関する研究.

第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2007 年 4 月, 横浜

- Kameda H, Suzuki M, Ishigami H, Sakai H, Abe T, Takeuchi T. Morphological alteration and proliferation of synovial fibroblast-like cells in 3-dimensional culture are induced by platelet-derived growth factor and inhibited by imatinib mesylate. . 71th Annual Scientific meeting of ACR, November 2007, Boston, USA.
- Suzuki K, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Sekiguchi N, Takei H, Nishi E, Okuyama A, Ogawa H, Tsuzaka K, Takeuchi T. Efficacy and safety of tacrolimus in patients with rheumatic disease: Appropriate clinical application for various rheumatic conditions. 71th Annual Scientific meeting of ACR, November 2007, Boston, USA.

熊谷俊一

- Nishimura K, Sugiyama D, Morinobu A, Kumagai S. Diagnostic and Prognostic Accuracy of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor for Early Rheumatoid Arthritis. A Meta-Analysis. 第 71 回米国リウマチ学会 Vol.56 S831, 2007
- Hayashi N, Kawano S, Sugiyama D, Tsuji G, Nakazawa T, Nishimura K, Morinobu A, Kumagai S. Usage of High Sensitivity CRP Test Together with Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody Significantly Raised the Predictive Value for Rheumatoid Arthritis. 第 71 回米国リウマチ学会 Vol.56 S726, 2007
- Kasagi S, Kawano S, Hatachi S, Morinobu A, Tanaka Y, Okazaki T, Minato N, Honjo T, Kumagai S: Expression of PD-1/PD-L1 in the development of lupus-like nephritis in NZB/W mice. 第 37 回日本免疫学会, S113, 2007
- Tanaka S, Morinobu A, Biao W, Horiuchi M, Tsuji G, Kumagai S: Epigallocatechin Gallate (EGCG) suppresses osteoclast development; application for

rheumatoid arthritis. 第 37 回日本免疫学会 S140, 2007

齋藤和義

- 齋藤和義、徳永美貴子、名和田雅夫、岩田 慈、吾妻妙子、花見健太郎、中山田真吾、山岡邦宏、田中良哉: 難治性全身性エリテマトーデスに対する CD20 抗体(リツキシマブ)の効果 第 104 回 日本内科学会総会 2007 年(大阪)
- 齋藤和義、江口勝美、近藤正一、日高利彦、植木幸孝、田中良哉: 関節リウマチに対する大型 CS-180S カラムを用いた大量白血球除去療法(九州リウマチ LCAP 検討会)第 51 回 日本リウマチ学会 2007 年(横浜)
- 齋藤和義、田中良哉: リウマチ性疾患における内分泌異常と対策 第 80 回 日本内分泌学会(臨床カルアワー) 2007 年(東京)

田中住明

- 田中住明: 教育講演: 最近の膠原病合併肺高血圧症の診断と治療. 第 51 回 日本リウマチ学会総会. 2007.4. 横浜
- 田中住明: シンポジウム 膠原病治療の現状と評価: 肺高血圧症治療薬 膠原病合併肺高血圧症における治療薬の選択について. 第 19 回 日本アレルギー学会春期総会 2007.6. 横浜.
- Tanaka S., Iizuka N., Endo E., Hirohata S.: Oral Beraprost Sodium, a Prostacyclin Analogue Improves Long-Term Prognosis of Pulmonary Hypertension in Patients with Connective Tissue Diseases Other than Scleroderma. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2007. 2007.6. Barcelona, Spain.
- Tanaka S., Nishi K., Iizuka N., Kondo H., Hirohata S.: Cardiac Involvement in Systemic Sclerosis: The Strongest Predictive Factor of Prognosis in Patients with Scleroderma. ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, 2007. 11. Boston.

原まさ子

- 副島 誠、高木香恵、杉浦智子、馬場さゆみ、菅野朗子、柄本明子、勝又康弘、市田久恵、深沢千賀子、川口鎮司、立石睦人、鎌谷直之、原まさ子: SLE 患者における感染症罹患の危険因子。第 51 回 日本リウマチ学会総会, 2007 年 4 月, 横浜

平形道人

- Hirakata M, Suwa A, Takada T, Kaneko Y, Sato S, Kuwana M: Clinical Features of Japanese Patients with Anti-Asparaginyl tRNA synthetase autoantibodies. The Immunogenetic Backgrounds. 71st annual meeting of American College of Rheumatology, 2007 Nov, Boston
- Takada T, Hirakata M, Katsuki Y, Yaneko Y, Kaneko Y, Sato S, Kuwana M, Suwa A, Ishihara T: Myositis-Specific Autoantibodies Are Associated with Specific Histopathological Characteristics on Muscle Biopsies. 71st annual meeting of American College of Rheumatology, 2007 Nov, Boston
- Suwa A, Hirakata M, Hasegawa N, Kaneko Y, Sato S, Saito E, Wakabayashi T, Suzuki Y: Whole blood Interferon-gamma assay is useful to assess the risk of latent tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis. 71st Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2007 Nov, Boston
- Suwa A, Hirakata M, Sato T, Kaneko Y, Sato S, Kuwana M, Saito E, Wakabayashi T, Suzuki Y: N-Terminal Pro-Brain natriuretic peptide as a diagnostic marker of pulmonary artery hypertension in connective tissue disease. 71st Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2007 Nov, Boston
- 平形道人, 高田哲也, 香月有美子, 金子祐子, 木村納子, 古屋善章, 花岡洋成, 佐藤慎二, 桑名正隆: 筋炎特異自己抗体の臨床および免疫遺伝学的特徴に関する研究. 第 51 回 日本リウマチ学会総会, 2007 年 4 月, 横浜

広畑俊成

- Hirohata S, Miura Y, Tomita T, Yoshikawa H: Enhanced expression of mRNA for Kruppel-Like Factor 5 in CD34+ cells of the bone marrow in rheumatoid arthritis. EAGOR 2007, Seoul, p.41.
- Kikuchi H, Takayama M, Arinuma Y, Aramaki K, Komagata Y, Takeuchi A, Hirohata S: Differential effects of infliximab on cerebrospinal fluid IL-6 and TNF-alpha in progressive neuro-Behcet's syndrome. EULAR 2007, Baecellona, THU0396, 2007
- Tanaka S, Iizuka N, Kimura M, Hashimoto A, Endo H, Hirohata S: Oral beraprost sodium, a prostacyclin analogue improves long-term prognosis of pulmonary hypertension in patients with connective tissue diseases other than scleroderma. EULAR 2007, Baecellona, THU0323, 2007
- Tanaka J, Endo H, Hashimoto A, Yoshida H, Iizuka N, Tanaka S, Hirohata S, Kondo H: Quantitative analysis of intestinal involvement by carbon-13 labeled fatty acid absorption breath test in patients with systemic sclerosis. EULAR 2007, Baecellona, THU0324, 2007
- Kikuchi H, Hirohata S: Histopathological analysis of intestinal involvement in Behcet's syndrome. EULAR 2007, Baecellona, FRI0330, 2007
- Endo H, Urabe K, Itoman M, Hirohata S, Kondo H, Ohnishi Y: Suppressive effects of LTB4 receptor subtype BLT2 antagonist of carbolic metabolism of osteoarthritic chondrocytes. EULAR 2007, Baecellona, FRI0005, 2007
- Hashimoto A, Endo H, Tanaka J, Matsui T, Tanaka S, Ishikawa A, Hirohata S: Anti-inflammatory mediator lipoxin A4(LXA4) and LXA4 receptor(ALX) in synovial joints of patients with rheumatoid arthritis. EULAR 2007,

Baecellona, FRI0029, 2007

- Hirohata S, Yoshio T. Association of diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes with cerebrospinal fluid antibodies against the epitopes other than C-terminal 22 amino acids of ribosomal P0 protein in systemic lupus erythematosus. 71st Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, Boston, Arthritis Rheum 54(Suppl.9): , 2007
- 廣畑俊成: 教育講演5「CNS ループスの病態と診断・治療」第17回日本リウマチ学会近畿支部学術集会(大阪),p.18, 2007

森本真司

- 森本真司、仲野総一郎、満尾晶子、名切 裕、鈴木 淳、野澤和久、天野博文、金子礼志、戸叶嘉明、高崎芳成: 増殖性ループス腎炎における Th1 細胞の動態 第 51 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 2007 年 4 月(横浜)
- 森本真司、山路 健、高崎芳成: 増殖性ループス腎炎の IVCY 療法における予後の検討 第 50 回 日本腎臓学会学術総会 2007 年 5 月(浜松)
- 森本真司: 難治性ループス腎炎の治療戦略 第 21 回 日本臨床リウマチ学会総会 2007 年 11 月(東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
特許取得
1) Fas 抗原発現増強剤(特許出願番号: 特開 2003-171282)
2) Akt シグナル経路の活性化阻害を目的として使用するレフルノミド(特願 2005-81972)
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし