

床的特徴: トシリズマブ (8mg/kg 体重 4 週毎) による治療は、プラセボ、MTX、DMARDs 群のいずれとの比較においても RA 症状と検査値を著明に改善し、それぞれの試験の同一時期での有効率に再現性が見られた。有害事象の種類、発現時期にも偏りはなかった。ACR70 達成者と非達成者間において、治療前の DAS28、CRP、IL-6、MMP-3 をはじめとする臨床評価項目とバイオマーカーに有意差はなく、既存の評価項目による予測は不可能であった。

②血中 IL-6 濃度の推移と臨床的寛解との関連

前述のごとくトシリズマブ投与により、血中トシリズマブ濃度が 1 マイクログラム/ml (測定感度) を超えると、血清中 IL-6 値は増加した。しかし、血中トシリズマブ濃度が 1 マイクログラム/ml の検出感度以下になると、血清中 IL-6 は速やかに低下した。そこで SATORI 試験におけるトシリズマブ投与群で、血中トシリズマブ濃度が 1 マイクログラム/ml 以上を維持できた 44 症例において、血清中 IL-6 の推移を検討したところ、24 週時点で低下を示す症例と高値を維持する症例の 2 群に分類された。一方、健常人に対する第 I 相試験の血中トシリズマブ濃度と IL-6 濃度の推移から血中トシリズマブ存在下での血中 IL-6 の正常値は約 35 pg/ml 以下であると推察されたことから、血中トシリズマブが 1 マイクログラム/ml 以上存在する条件で、血中 IL-6 35 pg/ml 以下 (IL-6(35)) を正常化と定義した。その結果、44 例中 23 例 (52.2%) で血中 IL-6 が正常化した。IL-6(35) 達成症例で、ACR70 非達成例は 11 例 (47.8%)、ACR70 達成例は 12 例 (52.2%) であったが、ACR70 達成例では、IL-6(35) 非達成例が 3 例 (20.0%) であったのに対し、IL-6(35) 達成例は 12 例 (80.0%) と、ACR70 達成症例は IL-6(35) も達成している傾向があった。同様に、DAS28<2.6 と IL-6(35) との関連については、IL-6(35) 達成例で、DAS28<2.6 非達成例 9 例 (39.1%) に対し、DAS28<2.6 達成例は 14 例 (60.9%) と、IL-6(35) を達成すると DAS28<2.6 を達成している傾向があった。また、DAS28<2.6 達成例

の中では、IL-6(35) 非達成例 5 例 (26.3%)、IL-6(35) 達成例 14 例 (73.7%) と、DAS28<2.6 達成症例は、IL-6(35) も達成している傾向があった。

D. 考察

3 つの独立した RCT のメタアナリシスからトシリズマブの有用性が再度確認された。しかし、治療前にバイオマーカーや疾患活動性の評価項目を用いて臨床的寛解の達成を予測することは不可能である。一方、トシリズマブにより血中 IL-6 が低下する症例があり、臨床的寛解とも相関することから、血中 IL-6 濃度の正常化は、病態に基づいた新しい寛解基準となる可能性が示唆された。また、血中 IL-6 が正常化する症例ではトシリズマブから離脱できる可能性がある。今後、そのような症例で寛解がどのくらい長く持続するかを検討する必要がある。

E. 結論

トシリズマブ治療により、血中 IL-6 が正常化した症例ではトシリズマブから離脱できる (真の寛解となる) 可能性がある。

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. Nishimoto N, Kishimoto T. Humanized Antihuman IL-6 Receptor Antibody, Tocilizumab. In: Chernajovsky Y, Nissim A, eds. Therapeutic Antibodies. Handbook of Experimental Pharmacology: Springer-verlag Berlin Heidelberg; 2007. p151-160.
2. Nishimoto N, Kishimoto T. Update on interleukin-6 In: Smolen J, Lipsky P, eds. Contemporary Targeted Therapies in Rheumatology: London: martin Dunitz. 2007. p149-158

3. Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Murata N, van der Heijde D, Kishimoto T. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an X ray reader-blinded randomized controlled trial of tocilizumab. Ann Rheum Dis 2007; 66: 1162-1167

2. 学会発表

1. 西本憲弘. RA に対するトシリズマブ療法—IL-6 阻害による RA の長期治療効果を予測することは可能か?—. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 横浜. 2007. 4. 26
2. 橋本 淳, Gernerio Patric, 宮坂信之, 山本一彦, 川合眞一, 竹内 勤, 村田紀和, 吉川秀樹, 西本憲弘. 関節リウマチ治療においてヒト化抗 IL-6 レセプター抗体 (トシリズマブ) 投与 1 年時の関節破壊抑制効果は治療開始後早期の炎症及び軟骨代謝マーカーの変化により予測できる. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会ワークショップ W21-3. 横浜. 2007. 4. 26
3. 西本憲弘. 関節リウマチ患者を対象としたトシリズマブの 3 種類の無作為割付群間比較試験のメタアナリシス. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会 ワークショップ 36. 横浜. 2007. 4. 27
4. Nishimoto N. IL-6 inhibitor The 16th International Rheumatology Symposium. Yokohama 2007. 4. 27
5. Hashimoto J, Garnerio P, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Murata N, Yoshikawa H, Nishimoto N. Humanized Anti-Interleukin-6 Receptor Antibody (Tocilizumab) is Effective in Suppression of Radiographic Progression in Patients with Early Rheumatoid Arthritis, Regardless of

Baseline Levels of The Predictors : SAMURAI STUDY. EULAR2007. Barcelona, Spain. 2007. 6. 13-16

6. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, Kishimoto T. Long-Term Safety and Efficacy of Tocilizumab (an Anti-IL-6 Receptor Monoclonal Antibody) in Monotherapy, in Patients with Rheumatoid Arthritis. EULAR2007.
7. Tsuru T, Terao K, Suzaki M, Nakashima H, Amamoto T, Akiyama A, Kakehi T, Nishimoto N. Immune Response to Influenza Vaccine in Patients with Tocilizumab. EULAR2007.
8. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Ozawa R, Miyamae T, Ito S, Aihara Y, Nerome Y, Imanaka H, Takei S, Kawano Y, Iwata N, Tomiita M, Miyoshi M, Murata T, Umebayashi H, Nishimoto N, Kishimoto T. Efficacy and Safety in 48-Week Treatment of Tocilizumab in Children with Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis with Polyarticular Course Juvenile Idiopathic Arthritis with Polyarticular or Oligoarticular Onset. EULAR2007.
9. Inaba Y, Ozawa R, Imagawa T, Miyamae T, Mori M, Nishimoto N, Kishimoto T, Saito T, Yokota S. Radiologic Improvement of Damaged Large Joints in Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis Following Treatment with Tocilizumab, ANTI-IL-6 Receptor Monoclonal Antibody. EULAR2007.
10. Yamanaka H, Nishimoto N, Inoue E, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Incidence of Malignancies in Japanese Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Tocilizumab in Comparison to Those in an Observational cohort of Japanese

- Patients and a Japanese Population Database. EULAR2007.
11. Yokota S, Imagawa T, Mori M, Ozawa R, Miyamae T, Ito S, Aihara Y, Nerome Y, Imanaka H, Takei S, Kawano Y, Iwata N, Tomiita M, Miyoshi M, Murata T, Umebayashi H, Nishimoto N, Kishimoto T. Efficacy and Safety of Tocilizumab in 48-week Treatment in Children with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. EULAR2007.
12. Hirano M, Hashimoto J, Tsuboi H, Nakahara H, Yoshio N, Yoshikawa H, Nishimoto N. Clinical and laboratory features after orthopedic surgery in tocilizumab-treating patients with rheumatoid arthritis. ACR2007. Boston, USA. 2007. 11. 6-11.
13. Tsuru T, Terao K, Suzaki M, Nakashima H, Amamoto T, Akiyama A, Kakehi T, Nishimoto N. Immune Response to pneumococcal vaccine in Patients with Tocilizumab. ACR2007.
14. Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J, Kishimoto T. Long-term Safety and Efficacy of Tocilizumab(anti-IL-6 Receptor Monoclonal Antibody) in Monotherapy, in Patients with Rheumatoid Arthritis. ACR2007.
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)
1. 特許取得
特記すべきことなし。
 2. 実用新案登録
特記すべきことなし。
 3. その他
特記すべきことなし。

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

コンパクト MRI 装置を用いた関節リウマチの早期診断および治療評価に関する研究

分担研究者 住田 孝之

筑波大学大学院人間総合科学研究科先端応用医学専攻臨床免疫学 教授

研究要旨

関節リウマチの早期診断予測および治療効果判定に有用な新たなツールを確立することを目的として、コンパクト MRI 装置を用いた関節炎の評価について検討した。その結果、コンパクト MRI 装置は、従来の大型の MRI 装置と同様に、X 線画像で解析不明の骨病変、滑膜炎などの異常を明らかにすることができ、関節リウマチの早期診断予測、治療効果判定に有用であることが判明した。さらに、省スペース、造影剤不用、短時間、廉価などのメリットがあり、診療所から病院まで多施設での利用が期待され、関節リウマチ医療におけるゴールドスタンダード検査となることが予想される。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) の早期診断は治療を導入する上で不可欠である。また、生物学的製剤による治療効果を判定することは治療を継続するか否かを決定するために必須である。X 線画像では診断不能な軟部組織の炎症像などを感度よく検出し経時的に比較するためには、MRI 画像が有用である。「誰でもどこでも簡単に検査できる」というコンセプトから、当大学で開発中のコンパクト MRI 装置は、造影剤不用で時間のかからない手軽な装置である。本研究では、コンパクト MRI 装置による RA の早期診断、生物学的製剤の治療判定の可能性について検討することを目的とした。

B. 研究方法

- 1) インフォームド・コンセントを取得した RA 診断前患者、Infliximab 治療中の RA 患者 (治療前後)、Etanercept による治療中の RA 患者 (治療前後) を対象とした。
- 2) 筑波大学の倫理委員会の承諾を得て、コンパクト MRI 装置 (磁束密度 0.2T、磁石重量が 500kg、2007 年 11 月以降は 0.3T

compactscan) を附属病院外来の一角に設置し、午後の予約外来において、コンパクト MRI 装置による画像診断をおこなった。

- 3) RA 患者を対象として 1.5T MRI 画像 (造影剤使用) とコンパクト MRI 画像とを比較検討した。

(倫理面への配慮)

ヒトの検体を使用する際には、大学の倫理委員会の承認を得た上で、患者さんにインフォームド・コンセントを施行し、十分に研究内容を理解していただき、ご本人の同意を得た上で研究を実行した。

C. 研究結果

- 1) 1 年後 RA に診断された患者の初診時コンパクト MRI 画像の特徴は、骨びらん、骨髄浮腫、滑膜炎、腱滑膜炎などの所見であり、2006 年江口班による「関節リウマチの早期予測基準」 (Ann. Rheu. Dis. 65:134, 2006) を指示した。
- 2) 生物学的治療により、X 線画像では描出で

きない、軟部炎症所見や小さな骨びらんの改善を検出することができた。

3)造影剤を用いた1.5T MRI画像とコンパクトMRI画像において、所見に大きな差異を認めなかった。

D. 考察

コンパクトMRI装置では、ACRのRA診断基準を満たさない患者において、RAへの進展を予測する所見の検出に有用であった。また、コンパクトMRI装置による画像は、生物学的製剤の治療判定に有用であり、drug freeへの方向性を決定する補助的な所見となりうると考えられた。今後、さらに症例を増やし、prospectiveな検討によるコンパクトMRI検査の疾患特異性についても検討していきたい。

E. 結論

コンパクトMRI装置は関節リウマチの早期診断および生物学的製剤の治療効果評価において、X線検査より有用であり、将来、関節リウマチの早期予測、治療効果判定のゴールドスタンダードになりうると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

1. Iwanami, K., Matsumoto, I., Watanabe, Y., Mihara, M., Ohsugi, Y., Mamura, M., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., Kishimoto, T., and Sumida, T. Crucial role of IL-6/IL-17 cytokine axis in the induction of arthritis by glucose-6-phosphate-isomerase. Arthritis Rheum. (in press)

2. Matsui, H., Tsutsumi, A., Sugihara, M., Suzuki, T., Iwanami, K., Kohno, M., Goto, D., Matsumoto, I., Ito, S., and Sumida,

T. Expression of Visfatin (pre-B cell colony-enhancing factor) gene in patients with rheumatoid arthritis. Ann. Rheum. Dis. (in press)

3. Nakamura, Y., Wakamatsu, E., Tomiita, , Kohno, Y., Yokoka, J., Goto, D., Ito, S., Matsumoto I., Tsutsumi, A., and Sumida, T. High prevalence of autoantibodies to muscarinic 3 acetylcholine receptor in patients with juvenile Sjogren's syndrome. Ann. Rheum. Dis. 67:136-137, 2008.

4. Harashi, T., Matsumoto, I., Yasukochi, T., Chino, Y., Mamura, M., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., and Sumida, T. Biased usage of snovial immunoglobulin heavy chain variable regions 4 by the anti-glucose-6-phosphate isomerase antibody in patients with rheumatoid arthritis. Int. J. Mol. Med. 20:247-253, 2007.

5. Sugihara, M., Tsutsumi, A., Suzuki, E., Suzuki, T., Ogishima, H., Hayashi, T., Chino, Y., Ishii, W., Manura, M., Goto, D., Matsumoto, I., Ito, S., and Sumida, T. The gene expressions of TNFa, TTP, TIA-1 and HuR in the peripheral blood mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis before and after infliximab therapy. Arthritis Rheum. 56: 2160-2169, 2007.

6. Wakamatsu, E., Nakamura, Y., Matsumoto, I., Goto, D., Ito, S., Tsutsumi, A., and Sumida, T. DNA microarray analysis of labial salivary glands from patients with Sjogren's syndrome. Ann. Rheum. Dis. 66:844-845, 2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

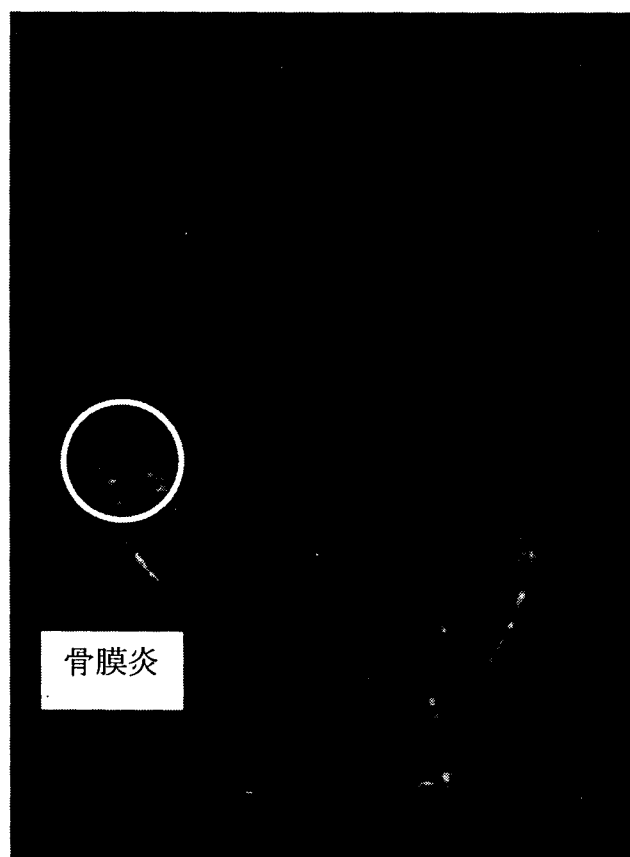
1. 特許取得
申請準備中
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

図 1 関節リウマチの早期予測症例



(A) T1 画像

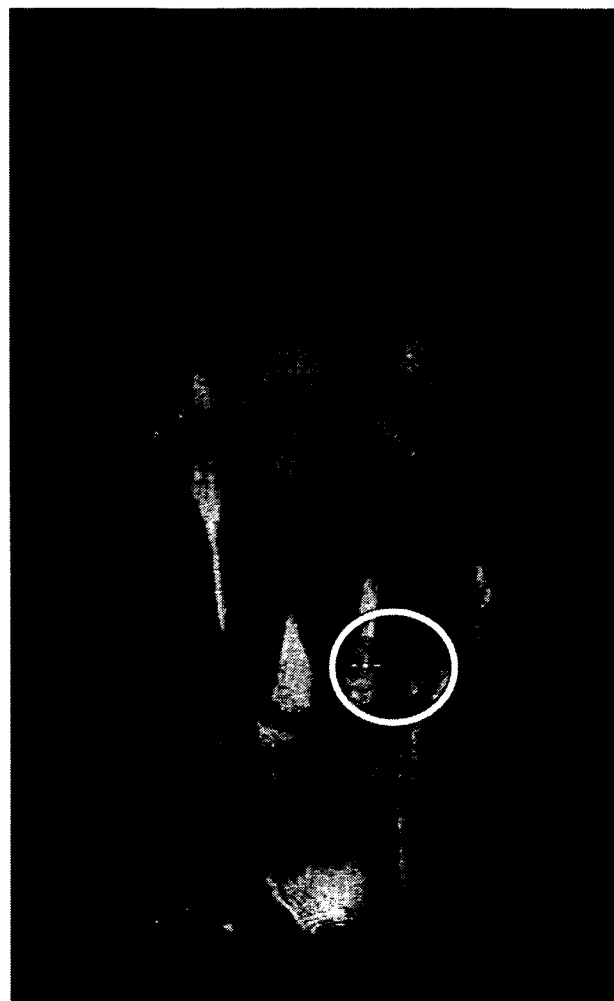
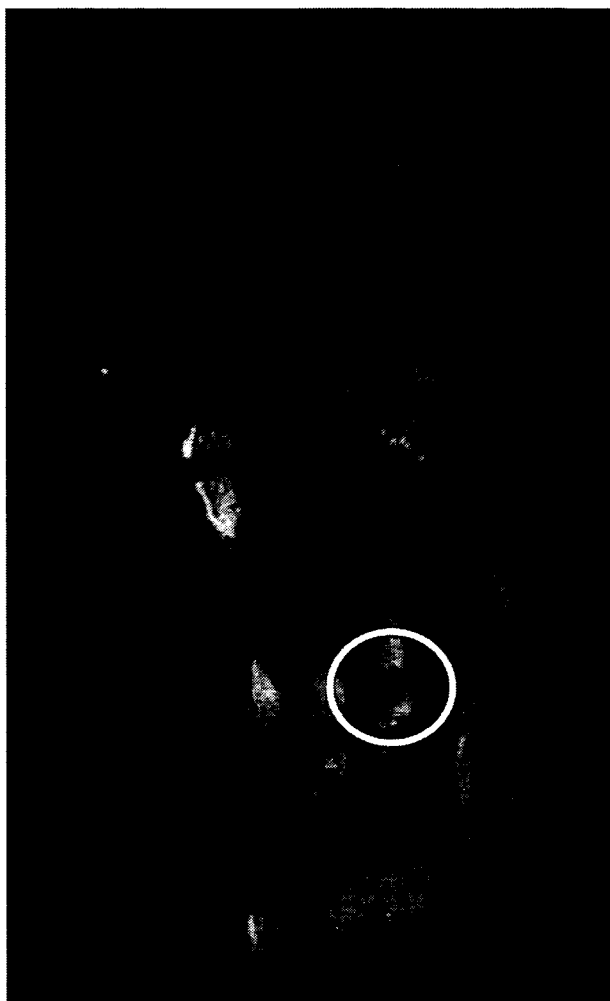
左手第 1MCP 関節周辺に骨びらんが認められる。



(B) STIR 画像

左手第 1MCP 関節に滑膜炎、骨びらんが認められる。

図2 インフリキシマブによる治療効果判定



(A)インフリキシマブ治療前(T1 画像)

左手第 II 指に骨髄浮腫を認める。

(B)インフリキシマブ治療後 (T1 画像)

左手第 II 指の骨髄浮腫が改善していることが判明した。

関節リウマチに対する寛解導入療法の具現化に関する研究

分担研究者 田中良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座 教授
研究協力者 齋藤和義 産業医科大学医学部第一内科学講座 准教授

研究要旨

関節リウマチ（RA）に対する TNF 阻害薬と MTX の併用療法は寛解導入を可能とし、RA の治療目標にパラダイムシフトを齎した。本邦でもインフリキシマブにより約 3 割の症例で寛解導入を可能とすることが証明され、次は、どこまで継続すべきかという課題が挙がってきた。本研究では、RA に対する寛解導入療法の具現化を目的として、インフリキシマブで寛解導入後に、休薬するという計画的治療を試みた。当科に於いて RA 263 例にインフリキシマブを投与し、21 名が寛解導入後に休薬し、平均 11.6 月間寛解～活動性低値を維持した。インフリキシマブ中止群と非休薬群との患者背景の統計解析では、罹病期間とステロイド量に有意差を認められた。さらに、インフリキシマブを疾患活動性の高い症例に対して一時的に使用すれば中止可能であるとの本邦のエビデンスを構築すべく多施設臨床研究を開始した。その結果、61 症例中 55 例でインフリキシマブの中止が継続でき、32 例は半年以上に亘って休薬可能であった。再燃した 6 例では、インフリキシマブを再投与したが、重篤な注射時反応なく、再投与後は疾患活動性を制御できた。以上から、RA の治療に於いて、インフリキシマブで寛解導入した症例については、その後、休薬が可能であることなどが明らかになった。今後、これらのエビデンスを確立すると同時に、寛解後の休薬を可能とする症例の背景を明らかにし、また、遺伝子レベルでの検討も加えて、テーラーメイド医療を目指す。

A. 研究目的

関節リウマチ（RA）に対する TNF 阻害薬と MTX の併用療法は寛解導入を可能とし、RA の治療目標にパラダイムシフトを齎した。本邦でもインフリキシマブにより約 3 割の症例で寛解導入を可能とすることが証明され、次は、どこまで継続すべきかという課題が挙がってきた。さらに、早期 RA を対象とした BeSt study では、50% の症例で MTX+インフリキシマブ療法により寛解導入後にインフリキシマブ中止を可能とし、20 例は MTX フリーに至った。本研究では、RA に対する寛解導入療法の具現化を目的として、インフリキシマブで寛解導入後に、インフリキシマブを休薬するという計画的治療を試みた。さらに、イン

フリキシマブを疾患活動性の高い症例に対して一時的に使用すれば中止可能であるとの本邦のエビデンスを構築すべく多施設臨床研究を開始し、寛解導入後中止を可能とした症例とインフリキシマブ無効症例の比較検討を行うことを目的とした。

B. 研究方法

アメリカリウマチ学会（ACR）の診断基準を満たし、MTX に治療抵抗性の RA 症例に対して、インフリキシマブを追加併用した。インフリキシマブと MTX の併用により疾患活動性の改善に応じて、ステロイドと抗炎症薬の減量～中止、MTX 以外の抗リウマチ薬の中止を行い、それでも寛解基準 DAS28<2.6 を 24 週維持し

た症例はインフリキシマブを休薬するという計画的治療を試みた。

また、インフリキシマブ治療により 24 週間以上にわたり低疾患活動性が維持された RA 患者を対象とし、インフリキシマブ治療を休薬した場合の低疾患活動性の維持（2 年間）に関する研究を全国 27 施設間で開始した（RRR スタディ）。

（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。患者の個人情報が入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) RA 患者 263 例にインフリキシマブを投与し、21 名が寛解後に中止し得た。平均 11.6 月（2.5-35M）寛解～活動性低値を維持したが、1 名でインフリキシマブ再投与を行なった。
- (2) 21 名の患者背景として平均罹病期間は約 4.5 年であり、stage I : 3 例、stage II : 14 例、stage III : 4 例であった。平均年齢は 52.5 歳、インフリキシマブ投与前の平均 PSL 量は 1.21mg インフリキシマブ休薬までの平均投与回数は 10.4 回であった。
- (3) インフリキシマブ中止群と非休薬群との患者背景の統計解析では、罹病期間とステロイド量に有意差を認めた。
- (4) インフリキシマブで導入された低疾患活動性の維持に関する多施設研究では、61 症例中 55 例でインフリキシマブ休薬が継続でき、32 例は半年以上に亘って休薬可能であった。
- (5) 61 名の患者背景として、平均年齢は 51

歳、平均罹病期間は約 6.2 年であり、平均 stage は 2.4、インフリキシマブ投与前の平均 PSL 量は 1.0mg、平均 MTX 量は 7.9 mg/週で、平均 DAS28 は 5.5 であった。市販後調査 5000 例と比較すると、罹病期間、stage とともに減少していた。

- (6) 再燃した 6 例では、インフリキシマブを再投与したが、重篤な注射時反応なく、再投与後は疾患活動性を制御できた。
- (7) インフリキシマブ休薬継続群と再燃群で患者背景を比較したが、休薬継続群でインフリキシマブ導入時の DAS28 が低い傾向にある以外には、顕著な差異は認められなかった。

D. 考察

当科に於いて RA 患者 263 例にインフリキシマブを投与し、21 名が寛解導入後に休薬し、平均 11.6 月（2.5-35M）寛解～活動性低値を維持した。インフリキシマブ中止群と非休薬群との患者背景の統計解析では、罹病期間とステロイド量に有意差を認め、寛解後の休薬を目指す症例に関して指標を作成する礎になると思われた。また、インフリキシマブにより導入された低疾患活動性の維持に関する多施設研究については、61 症例中 55 例でインフリキシマブの休薬が継続でき、32 例は半年以上に亘って休薬可能となっている。今後、多施設共同研究をさらに継続遂行する必要性がある。また、再燃後の患者に対するインフリキシマブ再投与の安全性については、HACA の測定なども含めさらに確認する。また、休薬後にも関節破壊の進行が制御されていることを明確にする必要がある。さらに、インフリキシマブ不応症例と寛解中止例の患者背景を明確にするると共に、DNA チップ解析を行いテーラーメイド医療の実践を目指す。同時に、寛解導入後長期中止例に於いて、治療前と比較して減弱、または、増強した遺伝子を解明し、病態の解析に迫る。

E. 結論

当科のRA患者263例にインフリキシマブを投与し、21名が寛解導入後に休薬し得た。平均11.6月間寛解～活動性低値を維持したが、1名でインフリキシマブ再投与を行なった。また、インフリキシマブにより導入された低疾患活動性の維持に関する多施設研究では、61症例中55例でインフリキシマブの中止が継続でき、32例は半年以上に亘って中止が可能であった。今後、これらのエビデンスを確立すると同時に、遺伝子レベルでの検討、さらに、TNF阻害療法に抵抗性の症例に対する救済療法の開発を目指す。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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
2. 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
3. Nakayamada S, Saito K, Nakano K, Tanaka Y. $\beta 1$ integrin transduces an activation signal in T cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* (2007) 56, 1559-1568
4. 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

5. 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
6. 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)
7. 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)
8. Nishida K, Okada Y, Nawata M, Saito K, Tanaka Y. Induction of hyperadiponectionemia following long-term treatment of patients with rheumatoid arthritis with infliximab (IFX), an anti-TNF- α antibody. *Endocrine J* (in press)

2. 学会発表

1. 田中良哉. 関節リウマチ ～その内科的治療update～. 第2回日本リウマチ学会全国中央研修会(教育講演)東京. 平成19年8月19日
2. 田中良哉. インフリキシマブを用いた関節リウマチ治療で目指すもの ～海外と日本のエビデンスを基に～. 第35回日本臨

床免疫学会総会（教育講演）東京. 平成 19 年 10 月 19-20 日

3. 田中良哉. 関節リウマチ治療に於ける生物学的製剤の選択 ～寛解をゴールとして～. 第 22 回日本臨床リウマチ学会（シンポジウム）鹿児島. 平成 19 年 11 月 30 日 - 12 月 1 日

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 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

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

関節リウマチ患者における臨床的寛解率の経年的推移 — IORRA コホートの解析

分担研究者：山中 寿 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 教授
共同研究者：井上永介、喜入晶子、設楽久美、星 大介、佐藤恵理、戸松泰介、
原まさ子、鎌谷直之

研究要旨

東京女子医大附属膠原病リウマチ痛風センターにて実施中の関節リウマチ（RA）患者の観察研究 IORRA データベースを解析し、関節リウマチ患者の疾患活動性や機能障害の経年的変化を検討した。臨床的寛解といえる DAS28<2.6 の患者は2000年の8.5%から2006年の26.8%まで増加し、機能障害を示す JHAQ も罹病期間で補正すると2000年の0.78から2006年の0.68まで改善した。新しい治療の導入が、RA 患者の疾患活動性を改善させ、さらに予後の改善につながっている事が我が国で初めて明らかになった。

A. 研究目的

関節リウマチ（RA）に対する治療手段の開発により、RA 診療は短期的 QOL 改善を目的とした医療から長期的 QOL 維持を目的とした医療に変貌しつつある。RA 患者の長期的 QOL 維持／改善のためには疾患活動性を十分に制御することであり、そのためには十分な治療により寛解導入することが必要条件であると考えられている。実際に RA 患者の疾患活動性が改善したことは多くの臨床医が感ずるところであるが、科学的に解析された研究はほとんどない。我々は、寛解率の推移を経時的、定量的に検討するために、2000年から実施している IORRA コホートにおける臨床的寛解率の推移を検討した。

B. 研究方法

IORRA は東京女子医大附属膠原病リウマチ痛風センターを受診中のすべての RA 患者に対する前向き観察研究であり、2000年10月から開始し、年2回の調査を7年間継続している。医師評価、患者評価、臨床検査の3ドメインを統合して実施しているが、患者調査

用紙の回収率は毎回98%以上で、選択バイアスは極力除かれている。患者の疾患活動性は DAS28 で評価し、DAS28>5.1 を高活動性群、3.2-5.1 を中等度活動性群、<3.2 を低活動性群、また ≤2.6 を臨床的寛解と定義した。機能障害度は世界標準として用いられる HAQ (Health Assessment Questionnaire) の科学的に検証された日本語版である JHAQ を用いた。

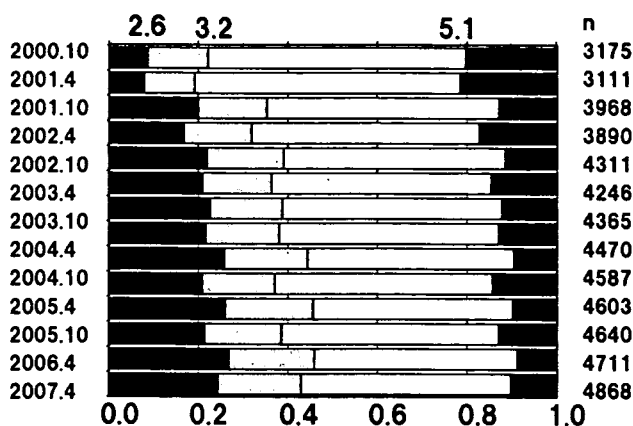
（倫理面への配慮）

本研究は東京女子医科大学ゲノム倫理審査委員会にて承認されて実施している。

C. 研究結果

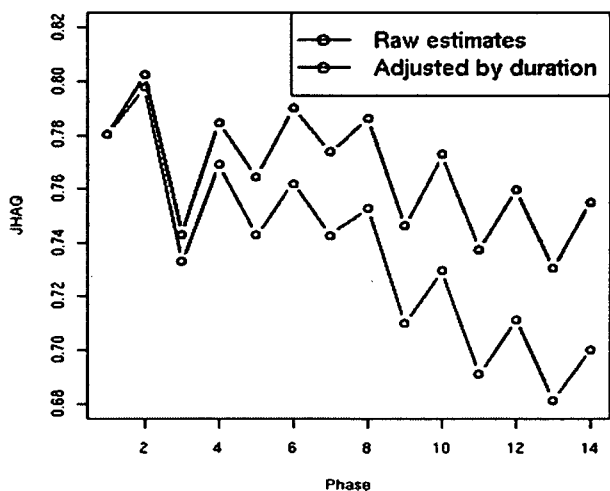
DAS28 は経時的に低下し、2000年10月の 4.15 ± 1.18 から2006年10月の 2.68 ± 1.10 まで改善した。高活動性群、中等度活動性群、低活動性群、寛解群の割合は、2000年10月（n=3,176）には、20.2%/57.6%/13.7%/8.5%であったが、2006年10月（n=4,839）には、8.6%/45.5%/19.2%/26.8%であった。

図1：疾患活動性指標 DAS28 カテゴリーの経年的推移 2000年～2006年：



一方、機能障害を示す JHAQ の平均は、2000年10月の0.80から2006年10月の0.75と軽度な改善にとどまったが、JHAQは罹病期間に大きく影響されるため、罹病期間で補正すると2000年の0.78から2006年の0.68まで改善していることが明らかになった。

図2：機能障害度 JHAQ の経年的推移（罹病期間による補正あり／なし）



D. 考察

RA患者の疾患活動性は過去6年間に著しく改善し、約1/4の患者が臨床的に寛解、半数近い患者が低活動性まで治療できていることがDAS28を用いた定量的な検討により明らか

になった。さらに罹病期間で補正したJHAQも優位な改善を認め、臨床的寛解を目指して疾患活動性を改善させることが機能障害の進行を防止し、患者の長期予後を改善させる事が明らかになった。RA患者の疾患活動性を制御する事が機能障害という長期予後の改善につながる事を明らかにした我が国で初めての成果であると考えている。今後は、いまだに疾患活動性が高い患者をより厳格にコントロールすることにより、更なる機能障害の改善が図れることが予想され、今後もさらなる戦略の確立が必要と考えられる。

E. 結論

IORRA コホートにおいて2000年から2006年の間にRA患者の疾患活動性が改善し、臨床的寛解に導入し得た患者が8.5%から26.8%に大幅に増加し、機能障害度JHAQも改善した。寛解導入が長期予後の改善に寄与することが我が国で初めて明らかになった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Iikuni N, Inoue E, Tanaka E, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H. Low disease activity state with corticosteroid may not represent true low disease activity state in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford) in press*
- Tsukahara S, Shinozaki M, Ikari K, Mochizuki T, Inoue E, Tomatsu T, Hara M, Yamanaka H, Kamatani N, Momohara S. Effect of matrix metalloproteinase-3 functional SNP on serum matrix metalloproteinase-3 level and outcome measures in Japanese RA patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Jan; 47(1): 41-4.

- Inoue E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Comparison of Disease Activity Score (DAS)28- erythrocyte sedimentation rate and DAS28-C-reactive protein threshold values. *Ann Rheum Dis.* 2007 Mar; 66(3): 407-9.
 - Momohara S, Inoue E, Ikari K, Kawamura K, Tsukahara S, Mochizuki T, Toki H, Miyawaki M, Saito S, Hara M, Kamatani N, Yamanaka H, Tomatsu T. Risk factors for total knee arthroplasty in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2007; 17(6): 476-80
 - Tanaka E, Mannalithara A, Inoue E, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Singh G, Yamanaka H. Efficient management of Rheumatoid Arthritis significantly reduces long-term functional disability. *Ann Rheum Dis.* 2007 Oct 30; [Epub ahead of print]
 - Yamanaka H, Inoue E, Singh G, Tanaka E, Nakajima A, Taniguchi A, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Improvement of disease activity of rheumatoid arthritis patients from 2000 to 2006 in a large observational cohort study IORRA in Japan. *Mod Rheumatol.* 2007;17(4):283-9.
 - Tanaka E, Kamitsuji S, Inoue E, Yamada T, Nakajima A, Takeuchi E, Yanagisawa A, Misaka R, Shigemoto M, Yamashita K, Imamura T, Hara M, Tomatsu T, Saito T, Lauren G, Triadafilopoulos G, Kamatani N, Singh G, Yamanaka H. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use does not affect short-term endoscopic and histologic outcomes after *Helicobacter pylori* eradication in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2007;17(3):228-34.
 - Okamoto H, Koizumi K, Kamitsuji S, Inoue E, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H. Beneficial action of statins in patients with rheumatoid arthritis in a large observational cohort. *J Rheumatol.* 2007 May;34(5):964-8.
 - Yamanaka H, Inoue E, Tanaka E, Nakajima A, Taniguchi A, Terai C, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Influence of methotrexate dose on its efficacy and safety in rheumatoid arthritis patients: evidence based on the variety of prescribing approaches among practicing Japanese rheumatologists in a single institute-based large observational cohort (IORRA). *Mod Rheumatol.* 2007;17(2):98-105.
 - Iikuni N, Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Okamoto H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H. What's in season for rheumatoid arthritis patients? Seasonal fluctuations in disease activity. *Rheumatology (Oxford).* 2007 May;46(5): 846-8.
- 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

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

日本における生物学的製剤使用関節リウマチ患者に関する疫学研究（REAL 研究）

分担研究者 南木敏宏 東京医科歯科大学 薬害監視学講座 客員准教授

研究要旨

生物学的製剤(TNF 阻害薬)は関節リウマチ(RA)に対して優れた治療があるが、感染症、悪性腫瘍などの重篤な有害事象(SAE)との関連が懸念されている。『生物学的製剤使用関節リウマチ患者登録システム [Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients on Biologics for Long-term safety (REAL)]』を作成し、生物学的製剤使用 RA 患者(B 群)及び対照として疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)使用 RA 患者(C 群)に関する安全情報を収集し、薬剤の適正使用に役立てることを目的に研究を行っている。重篤な SAE 及び重篤な感染症の発症頻度は、C 群と比較して B 群に高い傾向にあったがいずれも両群間に有意差は認めなかった。COX 比例ハザードモデルによる多変量解析では、生物学的製剤使用は重篤な感染症発現に有意な影響を及ぼさなかった。B 群において重篤な感染症発現と、年齢、慢性呼吸器疾患の間に有意な関連が認められた。今後フォローアップ率をさらに上げ、患者背景を十分に調整した解析や生物学的製剤の種類による SAE の発現時期、その特徴についての詳細な解析を行っていく。

A. 研究目的

生物学的製剤(TNF 阻害薬)は関節リウマチ(以下、RA)に対する優れた臨床効果、関節破壊抑制作用を有している一方で、日和見感染症、悪性腫瘍特に悪性リンパ腫などの重篤な有害事象(以下、SAE)との関連が懸念されている。したがって、わが国における膠原病専門医療施設から広く患者を集積し、長期観察を行うための登録システムを構築することが重要である。我々は、『生物学的製剤使用関節リウマチ患者登録システム [Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients on Biologics for Long-term safety (REAL)]』を作成し、生物学的製剤使用 RA 患者及び対照として疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARD)使用 RA 患者に関する安全情報を収集し、薬剤の適正使用に役立てることを目的に研究を行っている。

B. 研究方法

厚生労働省免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業リウマチ内科系 3 班(竹内班・江口班・宮坂班)に所属する施設およびその関連施設、計 27 医療機関を対象とした。東京医科歯科大学薬害監視学講座内に REAL 研究本部を設置した。平成 17 年 5 月に大学病院医療情報ネットワークを利用して、インターネットを利用した患者登録および 6 ヶ月毎の追跡調査を開始した。平成 18 年 12 月には、ウェブ上でデータ入力可能な新システムへ移行した。各施設から①アメリカリウマチ学会の 1987 年分類基準によって RA と診断される患者、②研究参加の文書同意が得られた患者、③生物学的製剤または DMARD による治療(過去 6 ヶ月以内に開始)を受けている患者を登録した。今回は、6 ヶ月以上の追跡調査が行えた患者について、SAE の頻度および特徴を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は東京医科歯科大学医学部附属病院治験等倫理審査委員会にて承認されている。

C. 研究結果

平成17年7月の登録開始から平成19年11月までに合計1144名の患者が登録され、追跡調査中である。半年以上の追跡調査が行われた生物学的製剤使用患者(B群、n=353)、生物学的製剤非使用患者(C群、n=333)のうち、SAEはB群で40件、11.7/100pt-yr、C群で26件、8.5/100pt-yr認められた。重篤な感染症はB群で18件、5.3/100pt-yr、C群で9件、2.9/100pt-yr、悪性腫瘍はB群で2件、0.6/100pt-yr、C群で3件、1.0/100pt-yr認められた。いずれもB群とC群において統計学的な有意差は認められなかった。感染症の内訳は多岐にわたるが、呼吸器感染症がB群、C群ともに66.7%を占めた。日和見感染としては結核、ニューモシスチス肺炎、真菌症、帯状疱疹などが報告された。

COX 比例ハザードモデルによる多変量解析では、生物学製剤使用は重篤な感染症発現に及ぼす影響としてハザード比 1.738 (95%CI 0.681-4.439)であり、優位な影響は及ぼさないと考えられた。DAS28 は、1.120 (95%CI 0.827-1.517)、PSL 使用量は 1.052 (95%CI 0.942-1.176)であり、いずれも有意な影響は認めなかった。年齢は 1.063 (1.022-1.105)であり、ハザード比は小さいが有意に影響を及ぼすと考えられた。

B 群において、感染症発症の有無を各因子間で比較すると、高齢であること、RA の罹患期間が長いこと、慢性呼吸器疾患の合併が有意に重篤な感染症の発症頻度を上げた。DAS28、MTX 投与量、PSL 投与量、リンパ球数、血清アルブミン値、男女差、糖尿病の合併は影響しなかった。

D. 考察

B 群における SAE 頻度 (11.7/100pt-yr) はインフリキシマブおよびエタネルセプトの市販

後全例調査結果 (12.3 および 13.5/100pt-yr) と同程度認められた。感染部位としては、市販後全例調査結果と同様、呼吸器が最多を占めた。暫定的な結果ではあるが、重篤な SAE 及び重篤な感染症の発症頻度は、C 群と比較して B 群に高い傾向にあったがいずれも両群間に統計学的な有意差は認めなかった。今後、患者背景を調整した解析や、生物学的製剤の種類による SAE の発現時期および特徴について詳細な解析を行うことが課題である。

E. 結論

生物学的製剤使用下に生じる SAE の実態は国・地域ごとに異なる可能性があり、本研究による日本人の RA 患者における長期安全性調査結果は極めて重要と考えられる。今後、十分な統計学的解析を行うため、登録症例の増加およびフォローアップ率を高く維持していく必要がある。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

* Fumitaka Mizoguchi, Toshihiro Nanki, Kazuki Takada, Nobuyuki Miyasaka. Recurrent pulmonary embolism due to intracardiac thrombi in systemic sclerosis. Clin. Exp. Rheumatol. (inpress)

* Tetsuo Kubota, Tokiko Nii, Toshihiro Nanki, Hitoshi Kohsaka, Masayoshi Harigai, Yukiko Komano, Takahiko Sugihara, Yoshinori Nonomura, Wataru Hirose, Kenji Nagasaka, Tetsushi Sakurai, Nobuyuki Miyasaka. Anti-tumor necrosis factor therapy does not diminish the immune response to influenza vaccine in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Mod. Rheumatol. 17(6): 531-533, 2007.

- * Tetsuo Kubota, Machiko Hoshino, Kazuhiro Aoki, Keiichi Ohya, Yukiko Komano, Toshihiro Nanki, Nobuyuki Miyasaka, Kazuo Umezawa. NF-kappa B inhibitor DHMEQ suppresses osteoclastogenesis and expression of NFATc1 in mouse arthritis without affecting expression of RANKL, OPG or M-CSF. *Arthritis Res. Ther.* 9(5): R97, 2007.
 - * Petra D. Cravens, Kenji Hayashida, Laurie S. Davis, Toshihiro Nanki, Peter E. Lipsky. Human peripheral blood dendritic cells and monocyte subsets display similar chemokine receptor expression profiles with differential migratory responses. *Scand. J. Immunol.* 65(6): 514-524, 2007.
 - * 越智小枝、南木敏宏、駒野有希子、鈴木文仁、小川純、杉原毅彦、長坂憲治、野々村美紀、萩山裕之、宮坂信之。全身性エリテマトーデスに肥厚性硬膜炎を合併し、低髄圧症候群様の頭痛・難聴を呈した1例。日本臨床免疫学会誌。30(1): 55-60, 2007.
- 2. 学会発表**
- * 金子佳代子、野々村美紀、南木敏宏、小池竜司、上阪等、宮坂信之、明石 巧、猪狩 亨、村川美也子、清水誠一郎。蛋白漏出性胃腸症を呈した原発性シェーグレン症候群の一例。日本リウマチ学会関東支部集会。2007.
 - * 高橋尚美、森尾友宏、松本健治、齋藤博久、南木敏宏、宮坂信之、東みゆき、水谷修紀。自己免疫疾患を伴った ICOS 欠損症患者姉弟例の解析。第 35 回日本臨床免疫学会。2007.
 - * Tetsuo Kubota, Yasuko Fukuya, Rieko Hashimoto, Hidenori Suzuki, Toshihiro Nanki, Masayoshi Harigai, Nobuyuki Miyasaka, Kazuo Umezawa. A Possible Novel Therapeutic Strategy for Antiphospholipid Syndrome Using an NF-kB Inhibitor. 第 71 回アメリカリウマチ学会。2007.
 - * Naho Ohyanagi, Toshihiro Nanki, Miwako Ishido, Tetsuo Kubota, Nobuyuki Miyasaka. Effect of Retinoid on Experimental Autoimmune Myositis. 第 71 回アメリカリウマチ学会。2007.
 - * 大柳菜歩、南木敏宏、石堂美和子、窪田哲朗、宮坂 信之。実験的多発性筋炎に対するレチノイドの効果の検討。第 28 回日本炎症・再生医学会。2007.
 - * Tetsuo Kubota, Rieko Hashimoto, Yasuko Fukuya, Toshihiro Nanki, Nobuyuki Miyasaka, Kazuo Umezawa. Suppression of Key Molecules Involved in the Thrombogenic Mechanisms of Antiphospholipid Syndrome by an NF-kB Inhibitor. The 8th International Congress on SLE. 2007.
 - * 廣瀬 恒、西川健一郎、廣瀬益子、南木敏宏、杉本英治。MRI による抗 TNF 療法中の早期活動性関節リウマチの疾患活動性の評価。第 51 回日本リウマチ学会総会。2007.
 - * 大柳菜歩、南木敏宏、石堂美和子、窪田哲朗、宮坂信之。実験的多発性筋炎に対するレチノイドの効果の検討。第 51 回日本リウマチ学会総会。2007.
 - * 福谷泰子、橋本里枝子、南木敏宏、宮坂信之、窪田哲朗。NF-kB 阻害薬を用いた抗リン脂質抗体症候群の治療に関する基礎的検討。第 51 回日本リウマチ学会総会。2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

蛋白シトルリン化と関節リウマチに関する研究

分担研究者 川上 純

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座（第一内科）講師

研究要旨

抗環状シトルリン化ペプチド抗体（抗 CCP 抗体）は関節リウマチに特異的な自己抗体である。生体分子の過剰なシトルリン化誘導が関節リウマチ病態の特徴と考えられるが詳細は不明な点が多い。今回、ヒト細胞株 HL-60 を用いシトルリン化誘導の機序を解析した。ウエスタンブロットの評価では HL-60 細胞のシトルリン化蛋白の発現は無刺激では低かった。ペプチドのシトルリン化は Peptidylarginine deiminase (PADI) という酵素が Key enzyme であり HL-60 細胞株では PADI4 の発現が RT-PCR とウエスタンブロットで確認された。HL-60 細胞株を ATRA で刺激し顆粒球系細胞への分化を促進させるとシトルリン化蛋白発現、PADI4 の発現（RT-PCR とウエスタンブロット）は顕著に増大した。この過程では Akt リン酸化の亢進も検出された。今回は単球系細胞に分化誘導させた時の HL-60 細胞株のシトルリン化蛋白や PADI4 の発現は検討していないも昨年度までの私たちの研究で、滑膜線維芽細胞（Fibroblast-like synovial cells; FLS）のシトルリン化蛋白発現は極めて低い。他研究グループの報告では関節リウマチマクロファージ様滑膜細胞にはシトルリン化蛋白や PADI4 の発現が組織学的に検出されている。今回の結果より関節リウマチ関節液中の顆粒球がシトルリン化蛋白のソースであることが示唆され、今後は単球系細胞に分化誘導時の HL-60 細胞株と比較検討し RA 病態に関わるシトルリン化誘導のプロセスを解明したい。

A. 研究目的

関節リウマチ（以下 RA）の滑膜組織・関節液では、如何なる細胞群がどのような刺激伝達経路でシトルリン化誘導されているかは不明な点が多い。このプロセス解析は RA 病態の解明、予後判定、新たな治療法の開発につながる。昨年度までの実験でヒト HL-60 細胞株はシトルリン化誘導の *in vitro* 実験に有用な細胞であることが明らかとなった。本年は HL-60 細胞の分化とシトルリン化の研究に着手した。

B. 研究方法

ヒト細胞株 HL-60 を実験に用いた。
HL-60 細胞株の PADI4 発現は mRNA は RT-PCR

で、蛋白はウエスタンブロット（WB）で評価した。シトルリン化蛋白の発現は抗 MC 抗体を含むキットを用い、WB で評価した。HL-60 細胞株の顆粒球系細胞への分化は ATRA 刺激で誘導し、分化の評価は細胞表面 CD11b 発現で確認した。また、この過程での Akt リン酸化は WB で評価した

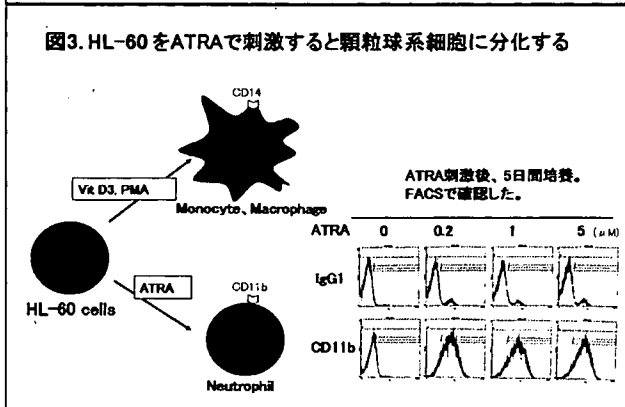
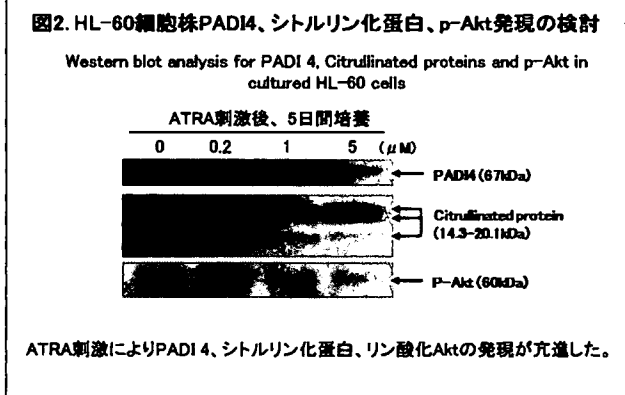
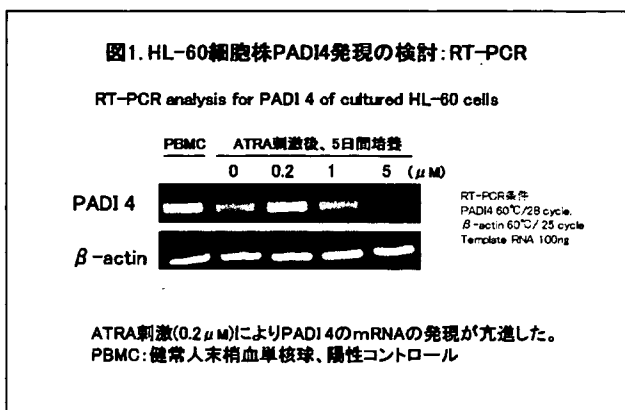
（倫理面への配慮）

本年度はヒトサンプルを用いていないので特別な配慮はしていない。

C. 研究結果

RT-PCR で HL-60 細胞株には PADI4 mRNA 発現が検出できた。WB でのシトルリン化蛋白の発

現は無刺激では低かった (図 1、図 2)。ATRA は HL-60 細胞株の顆粒球系細胞への分化を促進した (CD11b 発現を確認、図 3)。無刺激では軽微なシトルリン化蛋白の発現は ATRA 刺激で顕著に誘導され、かつ、PADI4 の mRNA および蛋白発現も増大した (図 2)。シトルリン化蛋白の同定は未検だがヒストンの可能性が高いと考えられる (分子量などのデータから)。Akt リン酸化誘導の増強も ATRA で認められた (図 2)。



D. 考察

滑膜線維芽細胞には明確なシトルリン化蛋白の発現は認められなかった。また、サイトカイン刺激 HL-60 細胞にもシトルリン化蛋白の発現は認められるも (昨年度のデータ) 今回の分化刺激がもっとも確実にシトルリン化蛋白発現を誘導し、かつ、この過程では PADI4 発現増強も検出された。HL-60 細胞株での PADI4、シトルリン化蛋白発現には kinase cascade 活性化の関与も考えられた

E. 結論

ATRA は HL-60 細胞株を顆粒球系細胞に分化誘導する。これら細胞にシトルリン化蛋白が強く発現することは RA 関節液中の顆粒球がシトルリン化蛋白のソースであることを示唆し、今後は単球系細胞に分化誘導時の HL-60 細胞株と比較検討し RA 病態に関わるシトルリン化誘導のプロセスを解明したい。またシトルリン化される分子の同定も検討課題である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Tanaka F, Fujikawa K, Aramaki T, Nakamura H, Iwanaga N, Izumi Y, Arima K, Aratake K, Kamachi M, Huang M, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Eguchi K. Bone edema determined by magnetic resonance imaging reflects severe disease status in patients with early-stage rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 34(11): 2154-7, 2007
- Kawakami A, Nakashima K, Tamai M, Nakamura H, Iwanaga N, Fujikawa K, Aramaki T, Arima K, Iwamoto N, Ichinose K, Kamachi M, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. Toll-like Receptor in

- salivary glands from patients with sjogren's Syndrome: Functional analysis by human salivary gland cell line. The Journal of Rheumatology 34(5):1019-1026, 2007.
3. Fujikawa K, Aratake K, Kawakami A, Aramaki T, Iwanaga N, Izumi Y, Arima K, Kamachi M, Tamai M, Huang M, Nakamura H, Nishiura Y, Origuchi T, Ida H, Eguchi K. Successful treatment of refractory neuro-Behcet's disease with infliximab: a case report to show its efficacy by magnetic resonance imaging, transcranial magnetic stimulation and cytokine profile. Annals of the rheumatic diseases 66(1):136-137, 2007.
 4. Nakamura H, Kawakami A, Ida H, Koji T, Eguchi K. EGF activates PI3K-Akt and NF-kappaB via distinct pathways in salivary epithelial cells in Sjögren's syndrome. Rheumatology international 28(2):127-136, 2007.
 5. Kawakami A, Tamai M, Eguchi K. Classification of early arthritis patients and how to determine disease severity. Nihon Rinsyo Meneki Gakkai Kaishi 30(1):37-40, 2007.
 6. 川上 純, 玉井慎美, 江口勝美:早期関節炎の捉え方と病態解析の方向. The Japan Society For Clinical Immunology 30(1):37-40, 2007.
 7. 一瀬邦弘, 川上 純, 江口勝美:アダリムマブ-Premier 試験の示すもの. リウマチ科 37(1): 17-21, 2007.
 8. 荒牧俊幸, 井田弘明, 岩本直樹, 藤川敬太, 一瀬邦弘, 岩永 希, 玉井慎美, 有馬和彦, 蒲池 誠, 中村英樹, 川上 純, 江口勝美, 折口智樹, 中島宗敏, 塚田敏昭, 松岡直樹, 植木幸孝, 福田孝昭:多施設における関節リウマチ患者に対するタクロリムスの短期成績. 九州リウマチ 26(2):102-108, 2007.
 9. 岩永 希, 川上 純, 江口勝美:アダリムマブの欧米におけるエビデンス. 医学のあゆみ 221(5): 437-445, 2007.
 10. 藤川敬太, 川上 純, 江口勝美:可溶性TNF 受容体 IgG キメラ(エタネルセプト). 日本臨床 65(7):1211-1217, 2007.
 11. 岩本直樹, 川上 純, 江口勝美, 後藤明子, 福田孝昭, 中島宗敏, 河部庸次郎, 松岡直樹, 溝上明成, 古山雅子, 塚田敏昭, 右田清志, 峰 雅宣, 植木幸孝: 関節リウマチに対するエタネルセプトの治療成績の検討: 併用抗リウマチ薬による層別化. 九州リウマチ 27:8-14, 2007.
 12. 川上 純, 中村英樹, 江口勝美: FasL/Fas (CD95). 分子リウマチ 4(4):320-323, 2007.
 13. 岩本直樹, 川上 純, 江口勝美, 後藤明子, 福田孝昭, 中島宗敏, 河部庸次郎, 松岡直樹, 溝上明成, 古山雅子, 塚田敏昭, 右田清志, 峰 雅宣, 植木幸孝: 関節リウマチに対するエタネルセプトの治療成績の検討: 併用抗リウマチ薬による層別化. 九州リウマチ 27:8-14, 2007.
 14. 上谷雅孝, 川上 純, 玉井慎美, 江口勝美:【整形外科医のためのRA 診断】早期関節リウマチの MRI. 骨・関節・靭帯 20(10):983-991, 2007.

1. 学会発表

1. Tamai M, Kawakami A, Eguchi K, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody and magnetic resonance imaging-detection of bone marrow oedema are most important predictors in classification as well as prognostic evaluation of undifferentiated arthritis. European League Against Rheumatism Annual European Congress of Rheumatology