

200807016A

厚生労働科学研究費補助金

(創薬基盤推進研究事業：ヒトゲノムテーラーメイド研究)

関節リウマチにおけるテーラーメイド医療
実証研究

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 鎌谷 直之

平成 21 (2009) 年 3 月

目 次

I. 構成員名簿	1
II. 総括研究報告書	
関節リウマチにおけるテーラーメイド医療実証に関する研究 鎌谷 直之	2
III. 分担研究報告書	
1. 関節リウマチにおけるテーラーメイド医療実証に関する研究 山中 寿	6
2. 抗リウマチ薬の薬理遺伝学とオーダーメイド医療に関する研究 谷口 敦夫	9
3. 予測医療としての薬理遺伝学における患者心理の不安解析研究 斎藤 加代子	13
4. 関節リウマチのゲノム診断による副作用予測、およびデータベースによる新規臨床情報の探索に関する研究 三森 明夫	16
5. 関節リウマチ治療における新しい低分子化合物と個別化治療に関する研究 高崎 芳成	21
6. 診療所における関節リウマチのオーダーメイド医療の実現性に関する検討 上田 寛之	25
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	27
V. 合同研究発表会プログラム	32

平成 20 年度
厚生労働科学研究費補助金
創薬基盤推進研究事業:ヒトゲノムテーラーメイド研究
関節リウマチにおけるテーラーメイド医療実証研究

構成員名簿

区分	氏名	所属	職名
研究代表者	鎌谷 直之	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 膠原病リウマチ内科	教授
研究分担者	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 膠原病リウマチ内科	教授
	谷口 敦夫	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 膠原病リウマチ内科	教授
	斎藤 加代子	東京女子医科大学附属遺伝子医療センター	教授
	三森 明夫	国立国際医療センター 膠原病科	第一病棟 部長
	高崎 芳成	順天堂大学附属順天堂医院	教授
	上田 寛之	上田診療所	所長

関節リウマチにおけるテーラーメイド医療実証研究に関する研究

研究代表者 鎌谷 直之 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

研究要旨

今年度の研究目標は、関節リウマチ患者におけるメトトレキサート、スルファサラジンなどの薬物を対象としたテーラーメイド医療の有用性を、実証データを通じて明らかにすることであった。我々はこれまで二回にわたってメトトレキサートの副作用とMTHFRのC677T多型との関連、メトトレキサートの必要用量とMTHFRのA1289T多型との関連、スルファサラジンの副作用とNAT2のハプロタイプとの関連を明らかにしてきた。今回は、前向き研究によりスルファサラジンによる重症副作用とNAT2のハプロタイプとの関連を明らかにした。メトトレキサートの副作用と用量に関する遺伝的多型との関連については、新たなプロトコルを用いた介入研究を開始した。以上の研究により、関節リウマチに対するテーラーメイド医療の実現のためのロードマップの正しさが示唆された。

研究分担者

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

谷口 敦夫

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

斎藤 加代子

東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 教授

三森 明夫

国立国際医療センター 膠原病科 第一病棟部長

高崎 芳成

順天堂大学医学部附属順天堂医院 教授

上田 寛之

上田診療所 所長

ーメイド医療のモデルケースとし、さらに標準化を行うことでリウマチ以外の分野においてもテーラーメイド医療の普及を図ることを念頭に置いた、数歩先を見た実証的研究である。

B.研究方法

① 臨床的妥当性向上

探索的研究による研究成果(MTXの投与量・副作用予測、SSZの副作用予測、アミロイドーシスの易罹患性診断)の妥当性向上のために前向きコホートにて追試を行う。

1. 前向き介入研究

2. 前向き観察研究

② 臨床的妥当性確保のための基盤構築

研究結果を臨床に応用するためには、臨床的妥当性が評価されるべきだが、現状では評価軸がない。そこで遺伝子検査の臨床的妥当性の評価手法を検討し、評価基準、研究デザインの設計手法(テンプレート等)の構築を行う。

③臨床的有用性確保の検証

研究項目①で行う遺伝子検査を受けた集団と受けていない集団の予後を前向き研究により比較することで、検査の臨床的有用性を検証する。

④医療経済性分析(関節リウマチのテーラーメ

A.研究目的

本研究は、関節リウマチに関する4つの有力な候補遺伝子(特に、3つの薬剤関連遺伝子)において、前向きにデータを追いながら他に先駆けてテーラーメイド医療を実際に運用し、テーラ

イド医療)

遺伝子検査が臨床的に有用であっても経済性が悪ければ活用されない可能性があるため、テーラーメイド医療の経済性について分析する。

⑤効果的な同意、遺伝カウンセリングの検討

「遺伝学的検査に関するガイドライン」によると、検査を行うに際し、目的・精度・被験者の選択肢・医療上の危険性について正確に説明し、患者の不安を取り除く必要がある。そこで効果的な説明フロー、説明ツールを作成し、説明を支援することで、患者の理解の促進を図る。

⑥一般的な病院・診療所で利用するための基盤整備

テーラーメイド医療が広く普及するためには診療所等でも活用できる仕組みづくりが必要である。H19年度は準備を行いH20年度より診療現場において、実験運用を開始する。

(倫理面への配慮)

・個人情報保護・セキュリティを考慮した研究フロー・システムの構築を行う。

・各研究機関における倫理審査委員会にて審査を受ける。

C. 研究結果

① 臨床的妥当性向上

関節リウマチ患者におけるスルファサラジンの副作用とNAT2遺伝子のハプロタイプとの関連については、前向き研究により妥当性、有用性を証明し、論文を発表した(文献8)。即ち、一年間でスルファサラジンにより重症副作用を起こした4名の患者のすべてがM/M型のディプロタイプ形を有していた。それに比較し、一般集団ではM/Mの頻度は7%程度である。MTXによる副作用とC677T多型に関する関連については、前向き研究のデザインを構築し、臨床研究を始めた。しかし、統計解析に十分な数の患者のデータは未だ集まっていない。

② 臨床的妥当性確保のための基盤構築

臨床的妥当性の確保のためには正当な統計的解析とともに、独立な標本を用いた再現研究が重要である。このため国立国際医療センター、

順天堂大学で関節リウマチの患者DNAと薬物反応性データを収集しつつある。しかし、未だ統計解析に十分なデータが収集されていない。

③ 臨床的有用性確保の検証

本年度、前向き研究によりNAT2のハプロタイプがスルファサラジンの重症副作用に関連することが示されたことは、臨床的有用性確保にも重要である。4名の重症副作用の中ですべてがM/Mであったことは、我々の以前の予測、感度50%の検査法と言う数値をも上回るものであり、その有用性が確保されたと考える。MTXの副作用と、その必要用量についての遺伝子検査の有用性についてはさらにデータを集める必要がある。

④ 医療経済性分析(関節リウマチのテーラーメイド医療)

⑤効果的な同意、遺伝カウンセリングの検討
本年度は、東京女子医科大学遺伝子医療センターとオーダーメイド創薬株式会社によりすぐれた同意、遺伝子カウンセリングのビデオが作られた。また、テーラーメイド医療についての遺伝カウンセリングの問題点について、東京女子医科大学遺伝子医療センターが優れた研究を発表した。

⑥ 一般的な病院・診療所で利用するための基盤整備

昨年度は山前クリニックとオーダーメイド創薬株式会社の共同研究により、一般的な診療所においてテーラーメイド医療を行うことの問題点が浮き彫りになった。今回は、それが横浜の郊外にある山前クリニックに特異的なものかどうかを品川駅近くの上田クリニックの協力で行った。その結果、一般の診療所でテーラーメイド医療を行うことは困難なものではあるが不可能ではないと言う結果を得た。ただし、検体輸送、結果の送付などについて細心の注意が必要であることがわかった。

D. 考察

関節リウマチにおけるMTX、およびスルファサラジンを対象としたテーラーメイド医療の実証研究のうち、今回はスルファサラジンの重症副作用に関する前向き研究の結果が重要である。これ

により、前向き研究によってもスルファサラジンの重症副作用とNAT2ハプロタイプに関連が明らかになった。更に、感度や陽性的中率の後ろ向き研究からの予測の妥当性が、前向き研究により明らかになった。以上により、テーラーメイド研究については、後ろ向き研究、その再現研究、これらのデータを用いた臨床的妥当性と臨床的有用性の検討、それに基づいた前向き研究というロードマップの妥当性が証明された。

E. 結論

関節リウマチのテーラーメイド医療の実現のための、ロードマップの正しさが示唆された。

F. 健康危険情報

特に無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1: Furuya T, Urano T, Ikari K, Kotake S, Inoue S, Hara M, Momohara S, Kamatani N, Yamanaka H. A1330V polymorphism of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene and self-reported incident fractures in Japanese female patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2008 Nov 22. [Epub ahead of print]

2: Tsukahara S, Ikari K, Sato E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Momohara S, Kamatani N. A polymorphism in the gene encoding the Fcγ₃ receptor is a possible genetic marker to predict the primary response to infliximab in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Dec;67(12):1791-2. No abstract available.

3: Ichikawa N, Kotake S, Hakoda M, Higami K, Kawasaki A, Furuya T, Nanke Y, Tsuchiya N, Tokunaga K, Kamatani N. Combining effects of polymorphism of tumor necrosis factor alpha 5'-flanking region and HLA-DRB1 on radiological progression in patients with

rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2008 Nov 12. [Epub ahead of print]

4: Suzuki A, Yamada R, Kochi Y, Sawada T, Okada Y, Matsuda K, Kamatani Y, Mori M, Shimane K, Hirabayashi Y, Takahashi A, Tsunoda T, Miyatake A, Kubo M, Kamatani N, Nakamura Y, Yamamoto K. Functional SNPs in CD244 increase the risk of rheumatoid arthritis in a Japanese population. *Nat Genet*. 2008 Oct;40(10):1224-9. Epub 2008 Sep 14.

5: Kobayashi S, Momohara S, Kamatani N, Okamoto H. Molecular aspects of rheumatoid arthritis: role of environmental factors. *FEBS J*. 2008 Sep;275(18):4456-62. Epub 2008 Jul 24. Review.

6: Okamoto H, Cujec TP, Yamanaka H, Kamatani N. Molecular aspects of rheumatoid arthritis: role of transcription factors. *FEBS J*. 2008 Sep;275(18):4463-70. Epub 2008 Jul 24. Review.

7: Sai K, Saito Y, Itoda M, Fukushima-Uesaka H, Nishimaki-Mogami T, Ozawa S, Maekawa K, Kurose K, Kaniwa N, Kawamoto M, Kamatani N, Shirao K, Hamaguchi T, Yamamoto N, Kunitoh H, Ohe Y, Yamada Y, Tamura T, Yoshida T, Minami H, Matsumura Y, Ohtsu A, Saijo N, Sawada J. Genetic variations and haplotypes of ABCC2 encoding MRP2 in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2008;23(2):139-47.

8: Soejima M, Kawaguchi Y, Hara M, Kamatani N. Prospective study of the association between NAT2 gene haplotypes and severe adverse events with sulfasalazine therapy in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008 Apr;35(4):724. No abstract available.

9: Nishimoto K, Ikari K, Mochizuki T, Tomatsu T, Toyama Y, Hara M, Yamanaka H, Kamatani N, Momohara S. Lack of association between PADI4 and functional severity in Japanese rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2008 Mar;67(3):431-2. No abstract available.

10: 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.

2. 学会発表

日本人類遺伝学会第53回大会プログラム抄録集、遺伝的情報解析の論理と歴史、ページ66、2008年9月27, 30日、パシフィコ横浜

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

関節リウマチにおけるテーラーメイド医療実証研究に関する研究

研究分担者 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

研究要旨

関節リウマチに対するテーラーメイド医療を実現するためには、そのデータのもととなる臨床例の整理が肝要である。それも十分な標本サイズが必要である。我々は東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センターにおいて8年間に渡り約5,000名の患者のコホートを構築し(IORRA コホート)、DNAを採取するとともに臨床データを整理してきた。それには薬物使用に関するデータ、効果、副作用に関するデータを含む。本年度は、その中からテーラーメイド医療に必要な情報を抽出し研究を行った。テーラーメイド医療を実現するためには整備されたコホートを利用する事が有効であるとわかった。

A.研究目的

本研究は、関節リウマチに関する4つの有力な候補遺伝子(特に、3つの薬剤関連遺伝子)において、前向きにデータを追いつながら他に先駆けてテーラーメイド医療を実際に運用し、テーラーメイド医療のモデルケースとし、さらに標準化を行うことでリウマチ以外の分野においてもテーラーメイド医療の普及を図ることを念頭に置いた、数歩先を見た実証的研究である。我々の分担はそのための臨床データを整備し、有効に抽出し、利用することである。そして、テーラーメイド医療を行うための臨床データの使用方法を確立することである。

B.研究方法

① IORRA コホートの維持

IORRA (Institute of Rheumatology, Rheumatoid Arthritis)は東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターで実施中のRA患者に対する前向き観察研究(疾患コホート)である。このコホートは患者情報・医師の評価・臨床検査値に基づくデータベースを構築し、専門的な統計解析を実施中である。2000年10月に開始し、年2回施行。現在まで、15回(8年)を完了している。毎回、約5,000名のRA患者の情報

を集積中。患者からの回収率は約98%以上である。このコホートを維持する。

② IORRA データベースの構築

以上のIORRAコホートを維持するとともに臨床データ、アンケートデータ、検査データ、DNAデータをデータベースとして構築整備する。

③IORRA データベースからの臨床データの抽出と、解析

研究項目①で行う遺伝子検査を受けた集団と受けていない集団の予後を前向き研究により比較することで、検査の臨床的有用性を検証する。

④IORRA データベースの臨床データの解析と、ゲノムデータとの関連

(倫理面への配慮)

・IORRAデータのセキュリティシステムを整備維持する。

C.研究結果

① IORRAコホートの維持

IORRAコホートは十分維持されている。最近の2008年10月のデータも順調に収集されている。

② IORRA データベースの構築

IORRAデータベースは既に構築されており、

2008年度は4月、10月のデータが組み入れられている。

③IORRA データベースからの臨床データの抽出と、解析

我々は、関節リウマチに与える性別の影響について詳細に解析し、発表している(文献1)。また、関節リウマチにおいて骨折は重要な出来事であるが、我々は関節リウマチの骨折に与える様々な影響を統計的に解析し発表した(文献3)。また、関節リウマチにおけるステロイドの使用は議論のある問題である。ステロイドを投与すると見かけ上活動性が低下して見えるものの、それが本当に活動性の低下を示すものかどうか不明である。我々は、ステロイド投与中の関節リウマチ患者、および投与されていない関節リウマチ患者の臨床データや検査データを詳細に統計的に解析し、ステロイド服用中の関節リウマチ患者の示す活動低下の証拠が真の活動低下を示すものではないと言うことを示唆する結果を発表した(文献4)。関節リウマチの活動性を低く抑えると本当に関節リウマチの長期的予後に良いのかどうかは疑問であった。我々は、関節リウマチの活動性と長期的な身体障害に与える影響について詳細に統計的に解析し、活動性を抑えることが確かに長期的な身体障害の進行を抑制することを見出し発表した(文献5)。

④IORRA データベースの臨床データの解析と、ゲノムデータとの関連

関節リウマチの骨折には遺伝的な影響がある可能性がある。我々は、関節リウマチにおける骨折と関連のある遺伝子多型を検索した。その結果、LDL受容体関連蛋白質5遺伝子のA1330Vの多型と骨折に関連があることを見出した。

D. 考察

関節リウマチの診療は大きく進歩し、その身体障害に関する予後は急速に改善しつつある。しかし、使用する薬物などによる副作用なども問題となる。また、最近では生物学的製剤のような極めて高い効果の薬物が発売されたが高価であり、どのような関節リウマチ患者がそのような薬物の適応であるかについては定まっていない。我々

は、世界最大の関節リウマチのコホートであるIORRAコホートを始め、維持しているが、このコホートから得られる日本の関節リウマチ患者の臨床データの価値は測り知れない。コホートのデータ解析の意義は年月がたつほど重要となっていく。本年度も、このコホートを維持し、データベースに新たなデータを組み入れた。また、それらのデータを用いて、関節リウマチに対する性の影響、ステロイド治療の影響、骨折に与えるさまざまな因子の影響などを報告した。また、関節リウマチにおける骨折における遺伝子の影響も報告した。更に、MTX、スルファサラジンの効果や副作用に関係するデータもこのデータベースから得られている。

E. 結論

関節リウマチのテーラーメイド医療の実現のためには、IORRAコホートの維持とデータベースの構築維持、更には臨床データの徹底した解析を行うことが重要である。

F. 健康危険情報

特に無し

G. 研究発表

1. 論文発表

1: Iikuni N, Sato E, Hoshi M, Inoue E, Taniguchi A, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H. The Influence of Sex on Patients with Rheumatoid Arthritis in a Large Observational Cohort. *J Rheumatol*. 2009 Feb 4. [Epub ahead of print]

2: Furuya T, Urano T, Ikari K, Kotake S, Inoue S, Hara M, Momohara S, Kamatani N, Yamanaka H. A1330V polymorphism of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene and self-reported incident fractures in Japanese female patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2008 Nov 22. [Epub ahead of print]

3: Furuya T, Kotake S, Inoue E, Nanke Y, Yago

T, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H. Risk factors associated with incident fractures in Japanese men with rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *J Bone Miner Metab.* 2008;26(5):499-505.

4: 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)*. 2008 Apr;47(4):519-21.

5: Tanaka E, Mannelithara 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.* 2008 Aug;67(8):1153-8.

2. 学会発表

「生物学的製剤はRA患者の生命予後を変えるか？」山中 寿、中島 亜矢子、原 まさ子、戸松 泰介、鎌谷 直之、第52回日本リウマチ学会総会・学術集会 2008 2008.4 北海道 プログラム・抄録集 P150

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

抗リウマチ薬の薬理遺伝学とオーダーメイド医療に関する研究

研究分担者 谷口敦夫 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
研究協力者 市川奈緒美 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 助教

研究要旨

代表的な抗リウマチ薬である sulfasalazine と methotrexate についてオーダーメイド医療あるいは薬理遺伝学的検討を行った。Sulfasalazine については N-acetyltransferase 2 遺伝子のディプロタイプ形に基づく治療アルゴリズムを作成し、その有用性を検討した。現在までのところ、この治療アルゴリズムに沿って治療を行った場合の重症副作用の発現頻度については、これまでの成績と矛盾しない結果が得られている。Methotrexate については、副作用や投与量と関連する遺伝子として、従来から報告している methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 遺伝子以外に thymidylate synthase、SLC19A1、serine hydroxymethyltransferase の各遺伝子が抽出された。今後、MTHFR とともにこれらの遺伝子多型も組み込むことで MTX のよりよい治療アルゴリズムの作成が可能になるものと考えられた。

A. 研究目的

抗リウマチ薬として最もよく使用される薬物である sulfasalazine (SSZ) と methotrexate (MTX) についてのオーダーメイド医療や薬理遺伝学的解析を行い、臨床実地での有用性について検討する。

B. 研究方法

1. SSZ のオーダーメイド医療の検討

我々のこれまでの検討により SSZ の副作用・および重症副作用の発現には N-acetyltransferase 2 (NAT2) 遺伝子の 4 つの遺伝子多型から構成されるディプロタイプ形が関与することが明らかになった。NAT2 のハプロタイプには変異のないハプロタイプ (W 型) と変異のあるハプロタイプ (M 型) があり、ディプロタイプ形には W/W、W/M、M/M がある。このうち、W/W と W/M は NAT2 の rapid acetylator に、M/M は slow acetylator にほぼ相当すると考えてよい。我々は、M/M 型に副

作用・重症副作用の発現が有意に高いことを見出し、その結果に再現性があることを示してきた。そこで、SSZ 投与前に遺伝子検査を行い、M/M 型に SSZ を投与しないとする治療アルゴリズムを設定した。この治療アルゴリズムに沿って SSZ の投与について臨床実地でオーダーメイド医療を行い、重症副作用が実際に減少するかいなかについて検討した。

2. MTX の薬理遺伝学的検討

我々はこれまでに検討を行い、MTX の副作用や疾患活動性を低下させるために要する投与量には葉酸代謝の中心的な酵素である methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) の non-synonymous common SNPs が影響していることを見出した。すなわち、MTHFR の C677T 多型において、CT あるいは TT を持つ場合は CC に比べて MTX の副作用（特に肝機能障害）の発現頻度が有意に高く、A1298C 多型においては疾患活動性を抑制するための MTX の投与量が AA 型において有意に増

加することを明らかにした。しかし、MTHFR677CCであっても肝機能障害が起こる場合もあり、1298ACあるいはCCでも投与量が増加する場合もある。そこで、MTHFR以外にMTXの影響する代謝経路の酵素遺伝子やトランスポーター遺伝子など14遺伝子の関与を検討した。今回の研究では各々の遺伝子で機能に与える影響が示されている non-synonymous SNPsを中心に多型を選択した。なお、このようなSNPsがない場合には、疾患との関連が報告されているもの、遺伝子機能や疾患との関連は報告されていないがアミノ酸置換を伴うSNPsを選択し、これらが無い場合には intronic SNPsを選択した。対象としたのは14遺伝子27多型であった。MTXの副作用との関連においてはMTX投与総量300mgまでに生じた副作用の頻度を各遺伝子型別に検討した。投与量についてはMTX6mg/週以下で開始し、投与開始1年後の増量の有無を各遺伝子型別に検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は東京女子医科大学の遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会承認されている。

C. 研究結果

1. SSZのオーダーメイド医療の検討

NAT2遺伝子検査実施前にSSZの服用歴がなく、遺伝子検査後にSSZが投与開始された症例において、SSZによる副作用を検討した。対象症例は101例であり、このなかでNAT2 W/W型51.5%、W/M型は48.5%であった。平均観察期間は9.3±8.4か月であった。副作用発現例は10%、副作用中止に至った症例は7例であったが、このうち1例が重症副作用であった。現在なお、症例数を増やして検討中である。

2. MTXの薬理遺伝学的検討

MTXによる肝機能障害について Reduced folate carrier (SLC19A1)、Thymidylate synthase (TYMS)の複数の多型が有意に関連した(各々 P<0.05 Relative risk (RR)=1.8 95%Confidence interval (CI)=1.1-3.2, p<0.04

RR =2.0 95%CI=1.1-3.9)。MTHFR 677CC、677C/T・T/Tにおいて、各々肝機能障害を合併した症例では、SLC19A1、TYMSのリスクアレルの保有割合が高かった。特に677C/T・T/T群では有意に高頻度であった(p=0.017)。一方、MTXの投与量が増加した症例群ではTYMS、serine hydroxymethyltransferase (SHMT1)遺伝子の多型との間に有意な関連が見られた(各々p=0.009、p=0.02)。

D. 考察

SSZについては、SSZ投与前にあらかじめNAT2ディプロタイプ形を調べ、M/M型にはSSZを投与しない、というアルゴリズムを設定し、その有用性を検証した。我々のこれまでの研究では、SSZの投与歴のある330例についてNAT2ディプロタイプ形を調べたところ、W/WあるいはW/M型は308例、M/M型は22例であった。また、この330例では全副作用は48例(14.5%)、重症副作用は7例(2.12%)に出現している。重症副作用7例のうち4例がM/M型であり、M/M型の18.2%が重症副作用を生じていた。これに対し、W/WあるいはW/M型では重症副作用は0.97%であった。したがって、M/M型にSSZを投与しないとすると、重症副作用が2.12%から0.97%に減少すると予想される。SSZのオーダーメイド医療に参加した症例101例はすべてNAT2 W/W、W/M型であり、このうち1例重症副作用(1.0%)が認められている。我々のこれまでのretrospectiveな検討では、Tanakaら(Tanaka E, et al: J Rheumatol 2002;29:12)はNAT2 W/WあるいはW/M型136例において重症副作用を2例(1.5%)に、Taniguchiら(Taniguchi A, et al: Pharmacogenet Genomics 2007;17:383)はNAT2 W/WあるいはW/M型172例において1例(0.6%)に重症副作用を認めている。また、101例中の副作用発現は14.5%であり、Tanakaらは8.1%、Taniguchiらは15.1%である(いずれもNAT2 W/WあるいはW/M型についての発現割合)。したがって、現時点では全副作用、重症副作用の発現割合は、これまでの検討から予想される

範囲内であると考えられる。

MTXの副作用や投与量に関連するMTHFR以外の遺伝子多型の関与について検討したところ、副作用についてSLC19A1、TYMSの関与が、また、投与量についてはTYMS、SHMT1の関与が示唆された。Reduced folate carrier (SLC19A1)はMTXが細胞内に入るときに使われるトランスポーターである。また、serine hydroxymethyltransferase (SHMT1)はtetrahydrofolate (THF) と5,10-methyleneTHFの変換を、thymidylate synthaseは5,10-methyleneTHFからdeoxyTMPへの反応を触媒する酵素である。TYMSについては他の報告でMTXの有効性との関連が指摘されている。また、SLC19A1とSHMT1については副作用との関連が報告されている。SHMT1については投与量(有効性)との関連が示されたのは初めてである。一方、欧米で有効性や赤血球中MTX濃度との関連が指摘されている5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide (AICAR) transformylase (ATIC) とγ-glutamyl hydrolase遺伝子については今回の検討では関連性を認めなかった。したがって、今回見出された遺伝子多型は、MTXの反応性に関与する候補であるが、別の症例群で関連の再現性を確認する必要がある。しかし、今回の検討や海外での報告を考慮すると、MTXの副作用や有効性にはMTHFR以外の葉酸代謝あるいはピリミジン代謝の酵素遺伝子やトランスポーター遺伝子が関与すると考えられる。これらの遺伝子多型を加えることでMTXのよりよい治療アルゴリズムの作成が可能になると考えられた。

E. 結論

1. SSZの治療において、NAT2遺伝子のディプロタイプ形を組み込んだ治療アルゴリズムを作成し、オーダーメイド医療を行っている。現時点では、重症副作用の頻度は1%であり、いままでのretrospectiveな検討と同様の頻度である。

2. MTXの副作用や投与量にはMTHFR遺伝子多型以外にTYMS、SLC19A1、SHMT1の多型が関与する可能性が示唆された。これらの関連性を再確認し、MTHFRとともに治療アルゴリズムに組み込むことにより、MTXのよりよいオーダーメイド医療に結びつくものと期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 谷口敦夫、浦野和子、田中栄一：メトトレキサートおよびスルファサラジンの薬理遺伝学 リウマチ科 40 ; 575-582, 2008
- 2) 谷口敦夫：抗リウマチ薬と核酸代謝-薬理遺伝学からのアプローチ 痛風と核酸代謝 32 ; 113-120, 2008
- 3) 谷口敦夫、鎌谷直之：関節リウマチにおけるオーダーメイド医療 感染・炎症・免疫 印刷中

2. 学会発表

- 1) Atsuo Taniguchi, Wako Urano, Chieko Sekita, Hisashi Yamanaka, Naoyuki Kamatani: Pharmacogenetic analysis of the adverse events of methotrexate in patients with RA. Mod Rheumatol 18(Suppl); S69, 2008
- 2) 谷口敦夫、浦野和子、関田千恵子、川本学、山中寿、浦野真理、齋藤加代子、鎌谷直之：関節リウマチに対するオーダーメイド医療の試み 第15回日本遺伝子診療学会大会プログラム・抄録集;p75, 2008
- 3) 谷口敦夫、浦野和子、関田千恵子、山中寿、鎌谷直之：関節リウマチにおけるmethotrexateの肝機能障害についての薬理遺伝学的検討 日本人類遺伝学会第53回大会プログラム・抄録集;p147, 2008
- 4) 谷口敦夫、浦野和子、関田千恵子、川本学、山中寿、浦野真理、齋藤加代子、鎌谷直之：関節リウマチにおけるsulfasalazineのオーダーメイド医療の試み 日本人類遺伝学会第53回大会プログラム・抄録集;p147, 2008

5) 谷口敦夫：プリン代謝、尿酸代謝を基盤にした研究 第42回日本痛風・核酸代謝学会総会プログラム・抄録集;p20、2009

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

予測医療としての薬理遺伝学における患者心理の不安解析研究

分担研究者 斎藤加代子 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 教授
研究協力者 浦野真理 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 臨床心理士
出石陽子 東京女子医科大学附属遺伝子医療センター 臨床心理士

研究要旨

東京女子医科大学附属遺伝子医療センターでは、膠原病リウマチ痛風センターにおける「関節リウマチのオーダーメイド医療」における体制整備の目的で臨床遺伝専門職の介入の有無における患者の心理分析をアンケート及び STAI 不安検査によって実施した。

その結果、対象者は、臨床遺伝専門職の30分の説明を理解していた。遺伝子検査開示後に不安が強い人の割合は、臨床遺伝専門職が介入しない群(26.8%)は臨床遺伝専門職が介入した群(14.6%)より有意に高かった ($P=0.015$)。特性不安(不安になりやすい性格傾向)が低い対象において、遺伝子検査の結果開示後に状態不安が非常に高くなる割合は、臨床遺伝専門職が介入しない群(18.8%)は臨床遺伝専門職が介入した群(5.6%)より有意に高かった ($p=0.0309$)。このことから、オーダーメイド医療における薬理遺伝学的検査においては、適切で十分な説明、理解を得るシステム構築、起こりえる反応に対処できる医療環境を整えることが必要であると考えられた。

A. 研究目的

ヒトの遺伝情報は「特別な地位」にあるため、適切な水準での保護が求められている(UNESCO, 2003)。薬理遺伝学的検査はオーダーメイド医療として臨床応用されるが、その実施にあたって、どのような配慮や保護が必要であるかを実証的に検討することを目的とする。具体的には、患者が実施内容を理解し、自己決定するためのインフォームド・コンセントおよび、検査実施後の患者心理の分析を行う。オーダーメイド医療のための遺伝子検査は以下の4点を予測するために実施する。

- 1) メトトレキサートの副作用
- 2) メトトレキサートの必要用量
- 3) アザルフィジンの副作用
- 4) 重症合併症アミロイドーシスの発症

B. 研究方法

インフォームド・コンセント(IC)としては

文書と図を用いて30分かけて実施した。遺伝子、ゲノム、遺伝子と薬の関係、関節リウマチの合併症、副作用と遺伝子との関係、検査結果から予測される意味などに関する説明を行い、理解を促した。終了後に説明の理解度を確認し、書面での同意を得て採血を行った。遺伝子検査の結果を主治医より開示された後に、心理を把握するために、STAI不安検査とアンケートを実施した。

臨床遺伝専門職が介入してICを行った総数は186名(男子17名、女子169名)で年齢層は10代から80代に渡り、42.5%が50代であった。検査の同意は178名(95.7%)より得られ、採血を行った。同意表明後の撤回者は1名であった。

1ヶ月後に遺伝子検査の結果を外来主治医から開示された直後に、アンケートとSTAI不安検査を実施した。アンケート3種類とSTAI不安検査、遺伝子多型、全ての結果が揃った

123名について解析を行った。

臨床遺伝専門職が介入せず、主治医から説明書を渡され、簡単な説明を受けて実施した138名についても同様の解析を行い、2つの群を比較した。

(倫理面への配慮)

遺伝情報の保護のために、臨床遺伝専門職の診療録は、通常のカルテとは別に作成し保管した。本研究の遺伝子解析については、本学の遺伝子解析研究の倫理審査にて承認されている。遺伝子解析結果と心理分析結果の連結は、本研究における個人識別情報管理者と分担管理者が実施した。

C. 研究結果

1) 臨床遺伝専門職の30分の説明において、「よく分かった」「だいたい分かった」は、合計95.6%であった。「結果を聞いて納得した」が73.2%、「心配になった」が15.4%であった。

2) 遺伝子検査開示後に状態不安が強い人の割合は、臨床遺伝専門職が介入しない群(26.8%)は臨床遺伝専門職が介入した群(14.6%)より有意に高かった($P=0.015$)。

3) 特性不安(不安になりやすい性格傾向)が低い患者において、遺伝子検査の結果開示後に状態不安が非常に高くなる割合は、臨床遺伝専門職が介入しない群(18.8%)は臨床遺伝専門職が介入した群(5.6%)より、有意に高かった($p=0.0309$)。

D. 考察

以上の結果から、臨床遺伝専門職が介入した群では、検査の意味を理解しやすく、不安な状態をもたらさない可能性があると考えられた。

臨床遺伝専門職は、遺伝カウンセリングを通して相手に遺伝、遺伝子、ゲノムなどの先進医学の情報を分かりやすく提供し、それぞれの場面における相手の心理に対する配慮を行うコミュニケーションプロセスのプロフェッショナルである。遺伝カウンセリングは、一方的な医学的情報の伝達ではなく、双方

のコミュニケーションであり、それによって患者がよりよい意思決定をしていくことが可能となる。

本研究では、特性不安の高い患者は臨床遺伝専門職が説明を行った方が結果開示後の不安は高くなりやすい。また、不安が低い患者でも対面で説明された場合の方が不安を生じさせにくいことが分かった。事前に、さまざまな不安を感じていることが予測される患者については、他の患者より時間をかけて説明することが望ましいであろう。

薬理遺伝学的検査においては、単一遺伝性疾患における遺伝子検査とは異なり、得られる遺伝子情報は、世代を越えた重大な影響はない。しかし、薬に対する体質を予測することや未知の情報を含みえることが、一般の医療情報とは異なっている。薬理遺伝学的検査においては、遺伝カウンセリングが全ての患者に必須とは考えられないが、適切で十分な説明、理解を得るシステム構築、起こりえる反応に対処できる医療環境を整えることが必要である。

また、遺伝子検査の結果をふまえて新しい薬剤への変更、薬剤量の増量などの治療の変化につながる場合、不安の高い患者には、十分な説明と気軽に相談ができる体制は必要であると考えられた。そのためには、カウンセリングのフォロー対象者を絞ることが必要であり、患者の負担も少ない簡便なアンケートやSTAI不安検査などを行うことは有用と考えられた。

しかし、全ての患者に遺伝カウンセリング的なアプローチは難しいため、次善の策として、視覚的に解説を捉え、理解を進めることができるように、オーダーメイド創薬株式会社と協力して、ICのためのDVDを作成した。

さらに、文字を少なく、イラストや分かりやすい図を用いた簡単なパンフレットを作製した。今後はパンフレットとともにDVDを患者に視聴してもらい、アンケートと不安検査を実施し、オーダーメイド医療の支援体制を整える計画である。

E. 結論

予測医療であるオーダーメイド医療における薬理遺伝学的検査においては、適切で十分な説明、理解を得るシステム構築、起こりえる反応に対処できる医療環境を整えることが必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

1) 斎藤加代子. 個の医療の実例：薬理遺伝学領域への遺伝カウンセリングの関わり. 第78回日本衛生学会総会 2008. 3. 28-31

2) 斎藤加代子. 遺伝子医療と遺伝カウンセリング. 第44回日本小児循環器学会総会・学術集会. 2008. 7. 2-4

3) 斎藤加代子. PGx の臨床利用の具体例
個の医療の実例：薬理遺伝学領域への遺伝カウンセリングの関わり. 第2回 JMCoe ネットワーク学術フォーラム. 2008. 8. 9

4) 斎藤加代子. 個の医療の実現：予測医療としての薬理遺伝学における遺伝カウンセリング. 第53回日本人類遺伝学会大会
2008. 9. 27-30

5) 斎藤加代子. 遺伝子医療の現在、そして将来. 第53回日本人類遺伝学会大会
2008. 9. 27-30

6) 浦野真理、斎藤加代子、小島原典子、谷口敦夫、鎌谷直之. 関節リウマチのオーダーメイド医療における遺伝カウンセリング介入の検討. 第33回日本遺伝カウンセリング学会
2009. 5. 22-24 発表予定

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

関節リウマチのゲノム診断による副作用予測、および データベースによる新規臨床情報の探索に関する研究

分担研究者 三森明夫（国立国際医療センター 第一病棟部長）

研究協力者 高橋裕子（同 膠原病科臨床指導医）、山下裕之（同 膠原病科技官）

研究要旨：自施設・関節リウマチ全症例 524 人のデータベースを完成し、有用情報の探索を行なっている。

1) 薬物代謝酵素の遺伝子多型の検査による抗リウマチ薬副作用の予測値を、88 症例で評価した。Nat 2 遺伝子 4 ヶ所の SNP と SSZ 副作用率の既知の相関を確認し、さらに SNP ハプロタイプ別の危険率評価により予測率を高める検討課題（*5E、*13、*7B で高率、*6A で低率の可能性）を呈示した。MTX 副作用歴と代謝酵素 MTHFR 多型では、既報の相関が見出せず、当科例が MTX 増量よりも生物製剤使用を優先しているためと考えられた。

2) 生物製剤使用中の非結核性抗酸菌症のリスクは、昨年度に引き続き観察を続けており、危険性が低いことが明らかになりつつある。国内外ともに報告のない知見であり、今後も継続モニターする。

3) 関節リウマチに起因する急性・亜急性間質性肺炎の頻度は、診療上の確率判断にとって重要だが、文献情報が乏しい。確診例集計とその間の外来総観察人年を分析し、発生率 0.3-0.39%/年と算定した。

4) 関節リウマチと鑑別を要する脊椎関節炎について 10 例の病歴を検討し、リウマチ性疾患において殆ど報告のない PET/CT 検査が、高率な診断能を示すこと（検討例で 10/10=100%）を明らかにした。

結論：データベースとゲノム検査に基づき、関節リウマチの合理的な診療方針に繋がる上記 4 項目を得た。

A. 研究目的

- I) 関節リウマチの治療適正化を図るため、ゲノム診断による抗リウマチ薬副作用の予測値を評価する。
- II) 関節リウマチ症例のデータベースに基づき、新規の有用な臨床情報を探索・収集する。

B. 研究方法

I) 説明後に同意を得た 88 症例で、下記 3 種の遺伝子 SNP 解析（通し番号付けした血液をオーダーメイド創薬に依頼）の結果を、番号付け診療情報（使用薬物、副作用、合併症）と照合した。

II) 当科に登録された関節リウマチ全例；524 人の診療時系列のデータベース化を完成し、継続追記する方法（担当医による外来患者票への記入、これらを定期的に回収してコンピュータ入力）を確立した。

- 1) II) に基づき、下記の課題を検討した。
 - 1) 抗リウマチ薬；スルファサラジン（SSZ）とメトトレキサート（MTX）の使用状況と副作用率。
 - 2) Nat2（N-acetyltransferase 2）SNP ハプロタイプと、SSZ の副作用率の関係。
 - 3) MTHFR（metylenetetrahydrofolate reductase）SNP との MTX 副作用率および使用量との関係。
 - 4) SSA1（serum amyloid A protein1）SNP とアミロイドーシス発生率との関係。
 - 5) 関節リウマチの重要な合併症である急性・亜急性間質性肺炎は、文献上その発生率が不明確なので、これを算定した。
 - 6) 前年度からの継続：生物製剤使用例における非結核性抗酸菌症の発生リスクの評価。
 - 7) 関節リウマチの診療では、ほかのリウマチ性疾患

との鑑別法が、重要な問題となる。脊椎関節炎の診断に PET/CT（positron emission tomography/computed tomography）が有用であることが経験されたので、有用性を後ろ向きに集計評価した。

（倫理的配慮）

I) 本ゲノム解析は自施設倫理審査会で承認され、連結可能匿名化し解析した。

II) 本病歴調査研究は、他施設との匿名化情報共有を含めて自施設倫理審査会で承認され、公表する情報をすべて匿名化している。

C. 研究結果

1) SSZ と MTX は、当科で最も使用頻度の高い抗リウマチ薬であり、使用率（72-73%）、脱落率（35-37%）、副作用率（20-25%）は、2 剤でほぼ同等だった（表 1）。

副作用の出現時期は、開始からほぼ 1 年以内、MTX で中央値 77 日だった。MTX 肺炎の発生率 1%は、既知の数値 0.4-1%に類似した。MTX 副作用例では（MTX 肺炎を除き）、約 1/3 が減量して継続可能だったが、SSZ 副作用例は全例中止されていた。

2) Nat2 の 4 箇所の SNP と、SNP 解析した SSZ 使用者 78 人の副作用率を照合した。wildtype (W) のホモ WW に比べ、mutant (M) を含むアレル保有者では副作用発生率が、2/31 (6.5%) vs 11/43 (25.6%) と高く (p=0.031)、本研究計画の前提となる既報結果が再確認された（表 2）。ただし検討した少数例の範囲では、副作用例が M/M ホモになかった (0/4) ので、M アレル間で副作用惹起率に差があり、*5E、*13、*7B で高率、*6A で低率とい

う推定が可能であった。東京女子医大例と合わせた多数例で検討し、もし確認されれば、副作用の予測確率がさらに高まる可能性がある。

3) MTHFR の 677SNP と、SNP 解析した MTX 使用者 78 人の副作用率を照合した (表 3)。肝障害率および MTX 肺炎以外の総副作用率は、T/T 保有者が C/C 保有者でやや高い傾向があったが、有意差は得られなかった。少ない症例数のためだった可能性がある。

MTHFR の 1298SNP と MTX 使用量には、関連がみられなかった (表 4)。解析の前提となる MTX 使用量の幅が患者間で小さく、その理由は、当科で MTX を増量する症例が少なく、効果不十分例には高率に生物製剤が追加されたため、と推定された。本調査集団は、MTX 増量による治療の成否を予測する、という評価に適さないことになる。

4) SSA1, 13 位 SNP の頻度を求めた (下記表)。今回の他の SNP 解析と同様、分布は Hardy-Weinberg 則に従っていたが、対象となった 88 例にアミロイドーシスの発生はなかったため、予測値は評価できなかった。

	罹病平均	median
C/C 31 人 (35%)	11.2 ± 10.1 年	7 年
C/T 44 人 (50%)	9.6 ± 9.5 年	5 年
T/T 13 人 (15%)	10.2 ± 7.4 年	9 年

5) 1990-2004 年 (15 年間) における間質性肺炎 (IP) の治療入院例を抽出し、ステロイド治療の対象者から、薬剤性肺炎、感染症による IP 増悪、IP 発症による初診、という症例をすべて除外した。残った数値は、関節リウマチの罹病経過中に発生したリウマチ肺としての IP 症例数を意味する。次に、上記期間に外来観察された総人年を算出した (調査期間の開始時または開始時以後の来院時から、終了時または終了時以前の最終観察時までの期間の総和；一部の症例で不明時期があり、期間に幅を生じた)：

8 人/2031-2635 人年 = 0.30-0.39%/年、と算定した。現在、2004 以降のデータベース情報も追加して再評価しているが、上記の数値は、最近の厚労省疫学調査班が発表した発生頻度 0.38%と類似した。

6) 生物製剤による非結核性抗酸菌症のリスク評価 (継続モニター)：生物製剤使用歴がある関節リウマチ症例は、登録 524 人、現在通院 470 人のうち、infliximab 90 例 (継続率 60%)、etanercept 35 例 (同 70%)、adalimumab 5 例 (同 80%)、actemra 4 例 (同 100%) であった。昨年度報告で明らかにした菌保有者率の高さにもかかわらず、非結核性抗酸菌症の発生はみられておらず、現在のところ、生物製剤使用によるこの疾患の発症リスクは高くないことが示唆された。

7) PET/CT の有用性評価：我々は最近、亜急性の多発性・対称性大関節炎、発熱持続、CRP 10-15 mg/dl 持続 (リウマトイド因子陰性、抗 CCP 抗体陰性、反応性関節炎の誘因なし) の女性において、PET/CT により、主訴になっていない仙腸関節・脊椎・腱付着部炎を認め、脊椎関節炎と診断した例を経験した。過去 2 年間の入院病歴を調査して、入院時の診断未分類だった脊椎関節炎 10 例を集計した結果、全例に PET/CT が施行されていた。そこで、臨床所見と骨 X 線による判定 (従来法) と、PET/CT を加えた評価法で、それぞれ既存の診断基準を満たしたかどうかを検討した (表 5)。

その結果、PET/CT を追加することにより、脊椎関節炎の診断率が極めて高率になることが知られた。PET/CT は 10 人すべてで陽性であり、付着部炎 (8)、脊椎炎 (7)、仙腸関節炎 (4) を認めた。MRI 10 人中 8 人に部分的陽性、2 人でまったく陰性だった。骨 Xp：全例で陰性、骨シンチ陽性；2/4、骨 CT 陽性；0/1 だった。

D. 考察

ゲノム検査の有用性評価：

SSZ の副作用率は、MTX と同程度であり、副作用例での中止率は MTX より高かった。副作用発生の予測に、Nat 2 遺伝子の 4 種 SNP 検査が有用であることが確認された。

副作用率を最小化する MTX 増量計画にゲノム型判定の結果を利用する、という方法が有効かどうか評価するには、可能な限り増量された集団での調査が必要である。当科の症例では、生物製剤が積極的に使用されたために、この調査に適さなかったことが示唆された。当科では診療上の理由で、別の経済的方法-タクロリムス少量追加-の有効性を試み、後ろ向き評価を行なっているが、今回は結果を呈示できなかった。

データベースに基づく新規情報の探索結果：

リウマチ肺としての慢性肺線維症の観察集計は、古くから知られるが、治療を要する急性・亜急性間質性肺炎の発生頻度は、文献情報が乏しい。新規の抗リウマチ薬が市場に出るたびに、薬剤性間質性肺炎の疑い例が報告されるが、上記の発生頻度が不明なため確率判断ができない。本研究では、可能なかぎり厳密にこの数値を求めた。0.30-0.39%/年という値と比較すれば、レフルノミドが市場に出てから 1 年で集計された間質性肺炎 1%の値は異常に高かったことも分かる。

関節リウマチに伴う下気道病変例における、非結核性抗酸菌の検出率の高さを見出し、昨年度報告書に記した。菌陽性者における生物製剤の安全性評価は、重要な課題と思われる。我々は、危険性が少ないという知見を呈示し、さらにモニターを継続している。

関節リウマチと鑑別を要する疾患である脊椎関節炎には、MRIを含む既存のどの画像検査よりも、PET/CTの診断価値が高いことを示した。炎症病変を描出する検査は、一般に非特異的所見のみを与えるが、脊椎関節炎では罹患部位に特異性があるため、PET/CTの有用性が際立つことが知られた。

E. 結論

診療データベース作成とゲノム検査の組み合わせで、多くの合理的診療方針または検討課題が得られた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yuko Takahashi, Tetsuya Mizoue, Akitake Suzuki, Hiroyuki Yamashita, Junwa Kunimatsu, Kenji Itoh Akio Mimori: Time of initial appearance of renal symptoms in the course of systemic lupus erythematosus as a prognostic factor for lupus nephritis. *Modern Rheumatol*, 2009 (in press)

2. 学会発表

1. 山下裕之、鈴木暁岳、高橋裕子、國松淳和、柳井敦、清水亜里紗、伊藤健司、窪田和雄、三森明夫：血清反応陰性脊椎関節炎の診断における¹⁸F-FDG-PETの有用性の検討。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008
2. 山下裕之、鈴木暁岳、高橋裕子、國松淳和、柳井敦、清水亜里紗、伊藤健司、三森明夫：気管支内腫瘍と多彩な症状を呈し、生検で確定診断したIgG4関連疾患の1例。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008
3. 高橋裕子、溝上哲也、鈴木暁岳、山下裕之、柳井敦、國松淳和、清水亜里紗、伊藤健司、三森明夫：ルーブス腎炎の予後規定因子：腎所見の発症時期（第2報）。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008
4. 高橋裕子、鈴木暁岳、山下裕之、國松淳和、柳井敦、清水亜里紗、伊藤健司、三森明夫：TNF遮断治療中の関節リウマチ患者における非結核性抗酸菌症（第2報）。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008
5. 高橋裕子、柳井敦、清水亜里紗、國松淳和、山下裕之、鈴木暁岳、伊藤健司、三森明夫：難治性皮膚潰瘍に対する温水浴治療の良好な効果。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008
6. 高橋裕子、溝上哲也、高木香恵、伊藤健司、三村俊英、原まさ子、三森明夫：MCTDのステロイド治療適応：レトロスペクティブ調査。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008
7. 國松淳和、鈴木暁岳、高橋裕子、柳井敦、清水亜里

紗、伊藤健司、三森明夫：リウマチ性多発筋痛症患者における脳血流の検討（第3報）。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008

8. 柳井敦、秋山陽一郎、清水亜里紗、國松淳和、高橋裕子、山下裕之、鈴木暁岳、伊藤健司、三森明夫：メトトレキサート抵抗性関節リウマチに対する低用量タクロリムスの併用効果の検討。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008
9. 柳井敦、鈴木暁岳、山下裕之、高橋裕子、國松淳和、清水亜里紗、伊藤健司、三森明夫：治療抵抗性の多発性筋炎/皮膚筋炎に対する外来でのタクロリムス使用例。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008
10. 清水亜里紗、高橋裕子、鈴木暁岳、山下裕之、國松淳和、柳井敦、伊藤健司、三森明夫：TNF阻害薬とビスホスホネート製剤の併用療法による画像的な関節破壊抑制効果についての検討。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008
11. 窪田和雄、三森明夫：全身FDG-PET/CTによるリウマチ性大関節炎の評価。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008
12. 下垣保恵、河野厚、高橋裕子、野田光彦、三森明夫：ステロイド長期服用リウマチ性疾患患者における内臓肥満。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008

海外

1. Junwa Kunimatsu, Kenji Itoh, Atsushi Yanai, Arisa Shimizu, Yuko Takahashi, Akitake Suzuki, Hiroyuki Yamashita, Akio Mimori: Quantitative assessment of cerebral blood flow in patients with polymyalgia rheumatica with mood disorder. Annual European Congress of Rheumatology, EULAR 2008, Paris, Jun, 2008
2. Arisa Simizu, Kenji Itoh, Junwa Kunimatsu, Yuko Takahashi, Akitake Suzuki, Hiroyuki Yamashita, Akio Mimori: Efficacy of combination therapy of TNF inhibitors and bisphosphonates on radiographic progression of rheumatoid arthritis. APLAR, Scientific Meeting, Yokohama, Sept, 2008
3. Yuko Takahashi, Haruhito Sugiyama, Hiroyuki Yamashita, Junwa Kunimatsu, Arisa Shimizu, Eri Toshiki, Kenji, Itoh, Akio Mimori: A risk assessment of nontuberculous mycobacteriosis during TNF blocking therapy for rheumatoid arthritis. The 76th American College of Rheumatology, Annual Scientific Meeting, San-Fransisco, Oct, 2008

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