

節破壊進行度 (Larsen grade 分類)、術中の関節内肉眼的所見、病理組織学的所見について検討した。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

X線学的評価: THA14例では、平均経過観察期間 16.1ヶ月において、Larsen grade II→IV: 2例、III→III: 4例、III→IV: 1例、IV→IV: 3例、IV→V: 3例の関節破壊進行経過を示し、6/14 (43%)に grade の進行を認めた。TKA17例では、平均経過観察期間 17.4ヶ月において、stage III→III: 3例、III→IV: 4例、IV→IV: 8例、IV→V: 1例、V→V: 1例の関節破壊進行経過を示し、5/17 (29%)に grade の進行を認めた。術中所見では、THA 1例、TKA 6例、全 31例中 7例 (23%)に、赤色～赤褐色調を呈する軽度～中等度の絨毛状滑膜炎の残存を認めた。滑膜炎残存部位は、股関節では頸部周囲、膝関節では膝蓋上囊、谷部、顆間部であった。滑膜炎消失例では、滑膜は白色～黄白色調を呈し、表面は絨毛構造を認めず平坦化していた。一部では関節面の硬化、骨棘形成など変形性関節症様変化を認めた。術前 RA 活動性の比較では、ESR (mm/hr)、CRP (mg/dl)、MMP-3 (mg/dl)の平均±SDは、滑膜炎残存例: 64±21、4.3±3.8、373±195、滑膜炎消失例: 22±20、0.2±0.3、115±88.5であり、いずれも滑膜炎残存例で有意に高値を示した。肉眼的滑膜炎残存 7例中 4例、滑膜炎消失 24例中 5例で組織学的検討をおこなった。滑膜炎残存例では、絨毛状増殖、滑膜表層細胞の重層化、炎症細胞浸潤を認めた。滑膜炎消失例では滑膜表層の平坦化、表層細胞の重層化消失、炎症細胞浸潤減少、基質の線維化が起こっており、一部に bare area の骨新生を認めた。滑膜炎残存 7例中 5例はエタネルセプト投与例であり、うち 4例で MTX 併用投与がおこなわれていなかった。1例はエタネルセプト投与量が 25mg/週の少量投与であった。

D. 考察

THA・TKA 手術例は全例生物学的製剤開始時

に Larsen grade II 以上の関節破壊を認めていた。Larsen grade II 以上の関節破壊に対する生物学的製剤投与により、進行遅延効果は期待できるが、完全な進行防止や関節修復は困難であることが示唆された。下肢荷重大関節破壊抑制のためには、Larsen grade 0~I の時期での生物学的製剤投与が望ましいと考えられる。また膝よりも股関節で破壊進行の割合が高かったが、これは臨床上リウマチ股関節破壊が急速に進行しやすい事実と合致しており、注意深い経過観察が必要である。滑膜炎残存例では、ESR、CRP、MMP-3 でみた術前 RA 活動性が高く、生物学的製剤の効果が不十分であると考えられた。エタネルセプト投与下の滑膜炎残存例の多くは MTX 非併用であったことも効果の不十分性を示唆している。一方、他の多くの例 (77%) で滑膜炎の完全な沈静化が認められたことから、生物学的製剤の効果が十分に発揮された例では、下肢荷重大関節の炎症抑制、関節破壊進行遅延効果があるものと考えられた。

E. 結論

生物学的製剤による下肢荷重大関節破壊抑制効果を THA・TKA 手術例で検討した。全例で生物学的製剤開始時に Larsen grade II 以上の関節破壊を認めており、1/3 の例で X線学的進行を認めたことから、下肢荷重大関節破壊抑制のためには、Larsen grade 0~I の早期に生物学的製剤を投与することが望ましいと考えられた。生物学的製剤効果十分例では、関節内の滑膜炎は肉眼的・組織学的に完全に沈静化しており、関節破壊進行遅延効果が期待された。

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) N Kaibara, H Yamada, T Shuto, Nakashima K, Okazaki H, H Miyahara, Y Esaki, G Hirata & Y Iwamoto: Comparative histopathological analysis between tenosynovitis and joint synovitis in rheumatoid arthritis. *Histopathology* 2008, 52, 856-864.
- 2) 熊丸浩仁、宮原寿明、江崎幸雄、平田 剛、

糸川高史、橋口智光、桑島海人
CCK (constrained condylar knee) を用いた
人工膝関節再置換術の中期成績. 日本人工
関節学会誌 38:412-413, 2008.

- 3) 宮原寿明: インフリキシマブによる関節リ
ウマチの荷重関節破壊抑制効果の検討. 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. 平成 19 年度研究報
告書 22-24, 2008.
 - 4) 宮原寿明: RA 白底突出症に対する THA.
Impaction bone grafting を併用したセメン
トレスカップ設置術. OS NOW instruction.
(岩本幸英 編集) 9: 48-58, メジカル
ビュー社, 東京, 2009 (分担執筆)
- ## 2. 学会発表
- 1) 宮原寿明、江崎幸雄、平田 剛、宮崎 清、
糸川高史、今村寿宏、熊丸浩仁、橋口智光:
白蓋 cavitory defect に対する impaction
bone grafting 併用セメントレスカップ設置
の手術手技と中期成績. 第 38 回日本人工関
節学会 2008/2/29-3/1 沖縄
 - 2) 熊丸浩仁、宮原寿明、江崎幸雄、平田 剛、
糸川高史、橋口智光: 関節リウマチ膝に対
する CCK (constrained condylar knee) の
短・中期成績. 第 38 回日本人工関節学会
2008/2/29-3/1 沖縄
 - 3) 平田 剛、宮原寿明、江崎幸雄、糸川高史、
熊丸浩仁、橋口智光: 白蓋 cavitory defect
に対する impaction bone grafting 併用セ
メントレスカップの中期成績. 第 52 回日本
リウマチ学会総会・学術集会-ワークショ
ップ 2008/4/20-23 札幌
 - 4) Toshihiro Imamura, Hisaaki Miyahara
Yukihide Iwamoto: A Novel TNF-alpha
Responsive C/EBP Site Regulates
Cartilage Cd-Rap Expression. 第 52 回日
本リウマチ学会総会・学術集会-ワークシ
ョップ 2008/4/20-23 札幌
 - 5) 江崎幸雄、平田 剛、糸川高史、熊丸浩仁、
橋口智光、宮原寿明: RA に対する手関節滑
膜切除術の長期成績. 第 52 回日本リウマ
チ学会総会・学術集会 2008/4/20-23 札幌
 - 6) 宮原寿明、江崎幸雄、宮崎 清: 64 例 MDCT
を用いた THA 白蓋側 osteolysis の検討. 第
35 回日本股関節学会 2008/12/5-12/6 大阪
 - 7) 宮原寿明、江崎幸雄、宮崎 清: THA 再置
換: GAP shell と impaction bone grafting

を用いた白蓋側高度骨欠損再建の短期成
績と bone remodeling の評価. 第 35 回日本
股関節学会 2008/12/5-12/6 大阪

- 8) 宮原寿明、江崎幸雄、平田 剛、大石正信、
安田廣生、岡田悠子: 生物学的製剤使用 RA
手術症例の滑膜炎・関節破壊抑制効果と手
術に及ぼす影響の検討. 第 36 回日本関節病
学会 2008/11/7-11/8 神戸.
- 9) 宮原寿明、江崎幸雄、平田 剛、大石正信、
安田廣生、岡田悠子、近藤正一: RA 手術症
例からみた生物学的製剤の滑膜炎・関節破
壊抑制効果と手術手技に及ぼす影響. 第 23
回日本臨床リウマチ学会 2008/11/29-30 横
浜
- 10) 岡田悠子、宮原寿明、江崎幸雄、平田 剛、
大石正信、安田廣生、近藤正一: 関節リウ
マチの人工膝関節 loosening に高度滑膜炎
と骨脆弱性の関与が考えられた 1 例. 第 23
回日本臨床リウマチ学会 2008/11/29-30 横
浜
- 11) 宮原寿明、江崎幸雄、平田 剛、大石正信、
安田廣生、岡田悠子、和田研、近藤正一:
生物学的製剤使用関節リウマチ手術症例
の滑膜炎・関節破壊抑制効果と手術手技に
及ぼす影響の検討. 第 36 回九州リウマチ学
会-主題 2008/9/6-9/7 佐賀
- 12) 宮原寿明: 生物学的製剤投与 RA 患者に対
する手術療法. 第 9 回博多リウマチセミナ
ー 2008/1/27 福岡
- 13) 宮原寿明: DMARDs・生物学的製剤・手術に
よる関節リウマチのタイトコントロール.
第 16 回山口県東部地区リウマチ勉強会.
2008/5/29 山口
- 14) 宮原寿明: 生物学的製剤・手術による関節
リウマチのタイトコントロール. ~アクテ
ムラ使用経験を含めて~ アクテムラ適正
使用講演会 2008/6/13 熊本
- 15) 宮原寿明: 生物学的製剤・手術による関節
リウマチのタイトコントロール. リウマチ
フォーラム in 岡山 2008/9/20 岡山

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

関節リウマチ(RA)の腎障害の早期診断法に関する研究—筋肉量を加味した検討—

研究分担者 中野正明 新潟大学 医学部 保健学科 教授

研究要旨

筋肉量の簡便な指標であるクレアチニン身長係数(Creatinine Height Index: CHI)を用いて、RAの腎機能評価におけるCrの欠点、シスタチンC(CyC)の利点を明確にする目的で検討した。対象は新潟大学医学部第二内科に入院したRA126例であり、性別は男性32例、女性94例、平均年齢は60.1歳である。CHIはCr一日尿中排泄量を患者の身長から換算した標準Cr一日尿中排泄量で除して%表示して算出した。標準Cr一日尿中排泄量は標準体重に別途年齢と性別で規定されているクレアチニン係数を乗じて算出した。その結果、CHIは平均73%であり70%未満の症例を56例(44%)認めた。CHIは体重と正相関したが($r=0.43$, $p<0.001$)、身長、年齢、罹病期間とは相関しなかった。Ccrが低値ながらCrが基準範囲内である腎機能評価結果の乖離した38例では、CHI70%未満の症例を26例(68%)と高頻度に認めたが、それ以外の88例でのCHI70%未満の症例は30例(34%)と有意に低頻度であった($p<0.001$)。CHI70%未満群では70%以上群に比べてCcrとCrの結果が乖離した症例の割合が有意に多かった(46% vs 17%, $p<0.001$)。CyCはこの乖離した38例中34例(89%)の高頻度で異常高値を示し、腎機能低下を検出した。以上より、RAでは特に低体重例を中心に、腎障害の早期診断の上ではCrではなくCyCによる評価が望ましいと考えられた。

A. 研究目的

血清クレアチニン(Cr)は簡便な腎機能指標として長らく汎用されているが、筋肉の代謝産物に由来するため、値が個体の筋肉量の影響を受ける欠点がある。RAは体格的に小柄な中高年女性が多いため一般に筋肉量が少ない症例が多く、疾患の進行やステロイド薬の影響などによってより一層筋肉量が減少すると思われる。すなわち、RAはCrが腎機能を正確に反映しない代表的な疾患と考えられる。メトトレキサートによる骨髄抑制での死亡例が相次いで発生しているが、これについてはCrによる不正確な腎機能評価が密接に関連していると思われる。

このような背景を考慮して、今回は筋肉量の簡便な指標であるCr身長係数(Creatinine Height Index: CHI)を用いて、RAの腎機能評価におけるCrの欠点、シスタチンC(CyC)の利点を明確にする目的で検討した。

B. 研究方法

対象は新潟大学医学部第二内科に入院したRA126例であり、性別は男性32例、女性94例、年齢は20~82歳、平均60.1歳である。CHIはCr一日尿中排泄量を患者の身長から換算した標準Cr

一日尿中排泄量で除して%表示して算出した。標準Cr一日尿中排泄量は標準体重に別途年齢と性別で規定されているクレアチニン係数を乗じて算出した。全例が入院時に血清Crと24時間法のCrクリアランス(Ccr)を測定しており、CyCは入院時の保存血清を用いて後日一括して測定した。日本腎臓学会推奨のCr、性別、年齢より糸球体濾過率(GFR)を推算する方法(eGFR)とCyCよりGFRを推算する方法(CyC推算)も参考とした。なお、Crの測定は酵素法であり、基準値は男性が0.6~1.1mg/dl、女性が0.5~0.8mg/dl、CyCの測定はネフェロメトリー法であり、基準値は男女とも0.5~0.9mg/lである。Ccrは90ml/min/以上を正常とした。(倫理面への配慮)

過去の症例の検査値を統計的に処理した後のデータの報告であり、本研究に伴う対象症例に与える不利益は殆どなく、倫理面に関する問題は配慮されている。

C. 研究結果

CrとeGFR、CcrとCyC推算との相関はそれぞれ $r=0.83$ ($p<0.001$)、 $r=0.84$ ($p<0.001$)と良好であった。Ccrは正常が47例、異常低値が79例であった。一方、血清Crは85例が基準範囲内であり41例が異常高値であった。CHIは平均73%であり70%

未満の症例を 56 例(44%)で認めた。CHI が 70%未満と 70%以上の 2 群の比較では、体重が前者で平均 47.4kg、後者で平均 52.3kg であり有意差 ($p<0.01$)を認めたが、身長、年齢、罹病期間には差がなかった。男性と女性で CHI に有意差は認めなかった。CHI は体重と正相関したが($r=0.43$ 、 $p<0.001$)、身長、年齢、罹病期間とは相関しなかった。Ccr が低値ながら Cr が基準範囲内である腎機能評価結果の乖離した 38 例では、CHI70%未満の症例を 26 例(68%)と高頻度に認めたが、それ以外の 88 例での CHI70%未満の症例は 30 例(34%)と有意に低頻度であった($p<0.001$)。CHI70%未満群では 70%以上群に比べて Ccr と Cr の結果が乖離した症例の割合が有意に多かった(46% vs 17%、 $p<0.001$)。CyC はこの乖離した 38 例中 34 例(89%)の高頻度で異常高値を示し、腎機能低下を検出した。なお、Ccr と Cr の結果が乖離した 38 例の Ccr は平均 70.9ml/min であり、80 ml/min 台が 13 例、70 台が 10 例、60 台が 8 例、60 未満が 7 例であり、軽度あるいは早期の腎障害と考えられる例が多数を占めた。Ccr90ml/min 未満の腎機能低下の検出における Cr の感度と特異度は、順に 52%、100%であり、CyC のそれは順に 95%、74%であり、Cr と CyC とは腎機能低下の検出感度の点で大きく異なる結果であった。

D. 考察

RA 患者で筋肉量が少ないことは十分予測されたが、今回の検討では平均 73%であり筋肉量の少ないことが確認された。Cr が Ccr と乖離した症例では有意に高頻度に CHI の低値例が認められ、筋肉量の少ない例の存在が Cr の腎機能指標としての欠点の背景にあると確認され、CyC はこの乖離群においても高頻度に異常高値を示した。

E. 結論

RA で筋肉量の低下例が多いことが確認され、筋肉量の少ない症例において Cr は高率に腎機能低下を検出できなかった。CyC は Cr と Ccr とで結果の乖離した症例群においても高頻度に異常高値を示し、筋肉量に影響されない感度の高い腎機能指標であると実証された。RA では特に低体重例を中心に、腎障害の早期診断の上では Cr ではなく CyC による腎機能評価が望ましいと考えられた。

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) Kuroda T, Otaki Y, Sato H, Fujimura T, Nakatsue T, Murakami S, Sakatsume M, Nakano M, Gejyo F. A case of AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis effectively treated with Infliximab. *Rheumatol Int* 28: 1155-1159, 2008.
- 2) Sato H, Kazama JJ, Kuroda T, Narita I, Nakano M, Gejyo F. Serum cystatin C measured by a sol particle homogeneous immunoassay can accurately detect early impairment of renal function. *Clin Exp Nephrol* 12: 270-276, 2008.
- 3) 黒田 毅、中野正明、下条文武. 予後を一変させた新しい治療薬. *Medical Technology* 36: 43-46, 2008.
- 4) 中野正明、佐藤弘恵、村上修一、黒田 毅、下条文武. シェーグレン症候群における抗フォドリン α 抗体の測定意義. *中部リウマチ* 39: 6-7, 2008.
- 5) 中枝武司、安城淳哉、黒田 毅、中野正明、下条文武. 骨髄異形成症候群、肺胞蛋白症を合併した腸管パーチエット病にインフリキシマブを使用した一例. *中部リウマチ* 39: 42-43, 2008.
- 6) 佐藤弘恵、早川雅人、森山寛史、村上修一、黒田 毅、中野正明、下条文武. 巨大軟口蓋潰瘍を合併したウェジナー肉芽腫症の一例. *中部リウマチ* 39: 50-51, 2008.
- 7) 黒田 毅、佐藤弘恵、村上修一、中野正明、下条文武. ネフローゼ症候群を呈しインフリキシマブが奏功した RA アミロイドーシスの一例. *中部リウマチ* 39: 116-117, 2008.

2. 学会発表

- 1) 中野正明、大滝恭弘、中枝武司、村上修一、黒田 毅、下条文武. シェーグレン症候群における抗フォドリン α 抗体の測定意義. 第 52 回日本リウマチ学会・学術集会、2008 年 4 月、札幌

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（RA）の早期重症化（呼吸器合併症における）指標

研究分担者：松田剛正 鹿児島赤十字病院 リウマチ・膠原病センター 院長
研究協力者：大坪秀雄、吉玉珠美、児玉国洋、秋元正樹 同病院

研究要旨

入院を伴う呼吸器疾患では約半数が肺炎でその他、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス肺炎、真菌感染、抗酸菌感染等の呼吸器感染症が殆どを占めていた。死亡に関与する因子として高齢、サイトメガロウイルス感染症、抗リウマチ剤不使用例では予後不良な可能性があり、注意を要する。ImmuKnowはRA治療症例の免疫能を評価し、易感染状態の発見に有用な可能性がある。

A. 研究目的

関節リウマチ（RA）症例の生命予後に関係する呼吸器疾患の増悪を早期に予測する為に、死亡に関与している要因を検討した。また、免疫抑制患者の免疫機能測定法としてFDAに認可されたCylex ImmuKnow assayを用いてRA症例の免疫機能を評価し、感染症との相関を検討した。

B. 方法

解析症例は平成10年度から平成17年度までに入院したRAの入院症例を対象とした。年齢、呼吸器合併症の診断名、抗リウマチ剤の種類、ステロイドの使用量について検討した。

ImmuKnowについては健常者75名、RA症例101名（主に生物学的製剤使用）、感染症合併RA症例14名で、ImmuKnowを用いてPHA刺激培養によりCD4細胞が産生したATP濃度を測定した。

C. 結果

1) RA入院患者 3925例のうち、呼吸器合併症は162例、215件あった。その内、27例が死亡した。

2) 年齢：平均年齢66.3±11.3才（33-94才）。生存例65.2±11.2才に対し、死亡例71.9±10.0才で有意差を認めた（ $P < 0.01$ ）。

3) 呼吸器感染症による入院は143件（66.5%）であった。原因疾患別の死亡症例の割合はサイトメ

ガロウイルス肺炎（疑い症例を含む）が60%（10例中6例）であった。肺炎は10.3%（78例中8例）、ニューモシスチス肺炎（疑い症例を含む）25%（16例中4例）、真菌感染症40%（5例中2例）であった。死亡率が有意に高かったのはサイトメガロウイルス肺炎であった（ $p < 0.01$ ）。肺炎は有意に死亡率が低く（ $p < 0.01$ ）、結核症例での死亡は無かった。

4) 抗リウマチ剤使用と予後：使用薬剤が特定できた130例について検討した。生物学的製剤4例、免疫抑制剤73例（内メトトレキサート36例）、遅効性抗リウマチ剤67例、LCAP療法1例であった（重複例有り）。予後と関係したのは抗リウマチ剤を投与していない症例で、4例全例が死亡していた（ $p < 0.01$ ）。メトトレキサート使用例は予後良好、メトトレキサート以外の免疫抑制剤（生物学的製剤を除く）では予後不良の傾向にあったが有意差は認めなかった。その他の抗リウマチ剤では死亡例と生存例に有意差は認めなかった。

5) ステロイド使用量：死亡例ではPSL21mg以上使用例が多い傾向にあったが、有意とまでは言えなかった。

6) 感染症合併RA症例のImmuKnow平均値は158.8 ng/mLで、健常者（319.6 ng/mL、 $P < 0.0005$ ）や、非感染RA症例（265.8 ng/mL、 $P = 0.05$ ）と比較して有意に低下していた。また、4例において生物学的製剤前後でImmuKnow値が著明に低下していた。

D. 考察

入院を伴う呼吸器疾患では約半数が肺炎でその他、ニューモシス肺炎、サイトメガロウイルス肺炎、真菌感染、抗酸菌感染等の呼吸器感染症が殆どを占めていた。死亡に関与する因子として高齢、サイトメガロウイルス感染症、抗リウマチ剤不使用例では予後不良な可能性があり、注意を要する。ImmuKnow は RA 治療症例の免疫能を評価し、易感染状態の発見に有用な可能性がある。

E. 結論

- 1) RA 入院症例に於ける呼吸器合併症について検討した。
- 2) 高齢、サイトメガロウイルス肺炎、抗リウマチ剤不使用例では予後不良な可能性があり、注意を要する。
- 3) ImmuKnow は RA 症例の免疫機能を評価することにより、易感染状態の発見に有用な可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nagai T, Tanaka M, Tsuneyoshi Y, Matsushita K, Sunahara N, Matsuda T, Yoshida H, Komiya S, Onda M, Matsuyama T. In vitro and in vivo efficacies of the recombinant immunotoxin against the folate receptor β on RA synovial cells *Arthritis & Rheumatism* 54:3126-3134, 2006
- 2) Nagayoshi R, Nagai T, Satoh K, Sunahara N, Matsuda T, Nakamura T, Matsushita K, Komiya S, Onda M, Matsuyama T. Effectiveness of anti-folate receptor β antibody conjugated with truncated *Pseudomonas* exotoxin targeting RA synovial macrophages. *Arthritis & Rheumatism* 52:2666-2675, 2005
- 3) Straub R, Harle P, Yamana S, Matsuda T, Takasugi K, Kishimoto T, Nishimoto N. Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy favors adrenal androgen secretion in patients with rheumatoid arthritis: A randomized,

double-blind, placebo-controlled study

Arthritis & Rheumatism 54:1778-1785, 2006

- 4) 松田剛正. はたしてリウマチ治療は中止可能か? *内科* 2007年99巻4月号 p612-15.
- 5) 大坪秀雄 松田剛正. インフリキシマブ投与の実際. *リウマチ科* 2006年36巻6月号 p502
- 6) 吉玉珠美 松田剛正. 肺線維症. *リウマチ科* 2008年39巻2号 p111-117
- 7) 大坪秀雄 松田剛正. TNF 阻害剤の効果的な併用療法 *日本臨床* 2007年65巻7号 p1287
- 8) 吉玉珠美 松田剛正. 抗リウマチ薬の使い方と副作用対策 疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) (2) 免疫抑制薬 1) メトトレキサート. *リウマチ科* 2006年36巻5号 p466-471

2. 学会発表

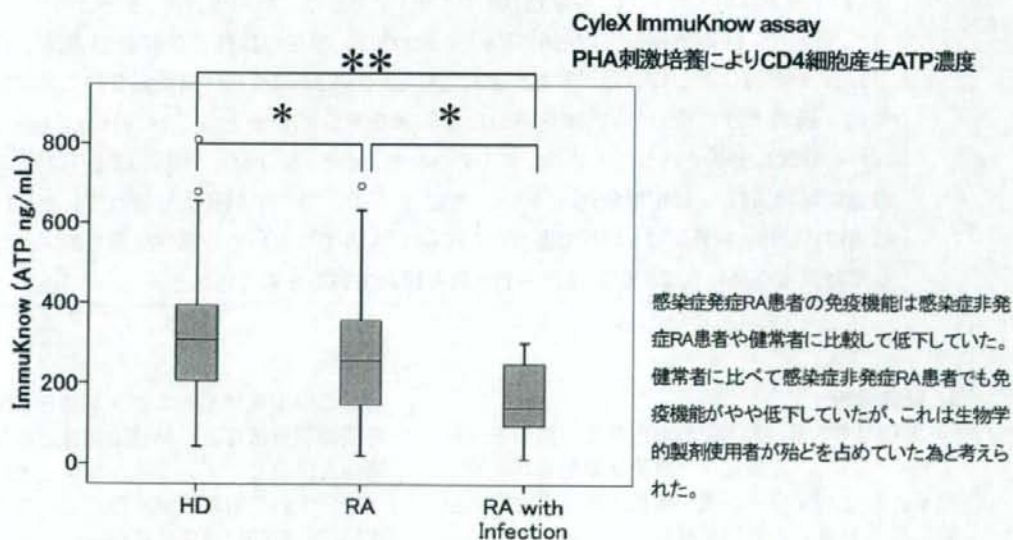
- 1) 吉玉珠美、大坪秀雄、永井慎昌、砂原伸彦、武富栄二、
消化管アミロイドーシスは減少しているか?
第49回日本リウマチ学会総会・学術集会、2005年4月、横浜
- 2) 児玉国洋、大坪秀雄、松田剛正
当院におけるインフリキシマブ使用中の合併呼吸器感染症
日本リウマチ学会 2007年4月 横浜
- 3) 吉玉珠美、大坪秀雄、砂原伸彦、武富栄二、松田剛正 難治性関節リウマチに対する白血球除去療法の治療経験 第49回日本リウマチ学会総会・学術集会、2005年4月、横浜
- 4) 大坪秀雄、吉玉珠美、永井慎昌、砂原伸彦、武富栄二、松田剛正 カリニPCR法と β -D glucanの相関の検討 第49回日本リウマチ学会総会・学術集会、2005年4月、横浜
- 5) 大坪秀雄、吉玉珠美、砂原伸彦、泉原智鷹、松田剛正. レミケード (infliximab) の使用経験 — DAS28-CRP による評価 —. 第30回九州リウマチ・学術集会、2005年9月、鹿児島
- 6) 大坪秀雄、前田芽美、吉玉珠美、砂原伸彦、泉原智鷹、松田剛正. 当院に於けるレフルノミドの使用経験 —有害事象対策を中心に—. 第29回九州リウマチ・学術集会、2005年3月、福岡

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

G 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

ImmuKnowによる免疫機能評価



| | |
|--------------------------|-----------------------|
| HD (n=75) | : 319.6 ± 287.1 ng/mL |
| RA (n=101) | : 265.8 ± 296.1 ng/mL |
| RA with Infection (n=14) | : 158.8 ± 190.7 ng/mL |

* P < 0.05, ** P < 0.0005, Tukey's HSD test

関節リウマチにおける重症感染症マーカーとしての血清プロカルシトニンの検討

研究代表者：村澤 章 新潟県立リウマチセンター 院長
研究協力者：佐藤弘恵 新潟県立リウマチセンター 医長

研究要旨：近年プロカルシトニン（PCT）は重症感染症の血清マーカーとしてその有用性が報告されている。その機序には TNF- α などの炎症性サイトカインを介しており、炎症性疾患である関節リウマチ患者（RA）での詳細な検討は少ない。本研究では疾患活動性が高い RA 患者、感染症および感染症以外の合併症を有する RA 患者の血清 PCT レベルについて検討した。対象は 2008 年 2 月から 10 月まで当院外来受診もしくは入院した RA 患者のうち、疾患活動性の高い患者 12 例、感染症を有した患者 43 例、感染症との鑑別を有する合併症の患者 15 例、および正常コントロール群 8 例とした。正常コントロールおよび疾患活動性の高い RA 患者はいずれも PCT は陰性 (<0.1ng/mL) であった。感染症合併 RA 患者のうち 16 例 (37.2%) で PCT が上昇していたが (2.6 ± 3.9 ng/mL)、感染症以外の合併症 RA 患者では 2 例 (13.3%) が軽度上昇していた (0.2ng/mL)。感染症合併 RA のうち蜂窩織炎 5 例、非定型抗酸菌症 2 例および帯状疱疹 1 例を除いた 35 例を重症感染症とし、receiver operating curve (ROC) 分析を行ったところ、PCT の area under the curve (AUC) は 0.712 であり、白血球数 (0.647)、好中球分画 (0.595)、体温 (0.631)、CRP (0.645) より優れていた。PCT の感度は 45.7%、特異度は 94.3%であった。PCT は RA 患者においても重症感染症のマーカーとして特異度が高い点で、白血球数や CRP より優れていると考えられた。

A. 研究目的

関節リウマチ（RA）の治療が著しい進歩を遂げている一方で、治療に伴う感染症の発症が問題となる。また、RA 自体が炎症疾患であることから感染に伴う炎症との鑑別が難しい。

プロカルシトニン（PCT）はカルシトニンの前駆体として甲状腺 C 細胞で合成されるペプチドである。その一方で、細菌、寄生虫、真菌による重篤な感染症において、TNF- α 、IL-1、IL-6 などの炎症性サイトカインを介して全身の臓器で PCT が産生され血中濃度が上昇することから、重症感染症の血清マーカーとしてその有用性が報告されている。RA の滑膜炎においては TNF- α や IL-1、IL-6

などの炎症性サイトカインが関与している。また免疫抑制療法により易感染状態となり、重篤な感染症を併発しやすいうえ、感染症と鑑別を要するリウマチ肺や薬剤性肺炎など他の合併症を伴いやすい。一般的には感染症のマーカーとなる CRP 値であるが、RA では疾患活動性自体で上昇してしまうため、その判断が難しい。そこで、RA における重症感染症の血清マーカーとしてのプロカルシトニンの意義について検討した。

B. 方法

2008 年 2 月から 10 月まで当院外来受診もしくは入院した RA 患者のうち、疾患活動性の高い患者 12 例、感染症を有した患者 43 例、感染症との鑑

別を有する合併症の患者 15 例、および正常コントロール群 8 例を対象とした。PCT は凍結保存した血清を用いて測定し、化学発光酵素免疫測定法 (CLEIA 法) で測定した。

C. 結果

感染症合併 RA は呼吸器感染症 19 例、尿路感染症 5 例、蜂窩織炎 5 例、感染性腸炎 3 例、感染性関節炎 2 例、創部感染 2 例、以下感染性心膜炎、総胆管結石、胆のう炎、汎発性腹膜炎、好中球減少症、急性膵炎、帯状疱疹が各 1 例であった。感染症以外の合併症 RA 患者はリウマチ肺 3 例、メソトレキサートによる薬剤性肺炎 3 例、肺胞出血 2 例、アミロイド腸炎 2 例、以下好酸球性肺炎、サラゾスルファピリジンによる胃腸炎、偽痛風、骨折、腫瘍熱が各 1 例であった。CRP は疾患活動性の高い RA 患者 (7.7 ± 6.2 mg/dL)、感染症合併 RA 患者 (10.1 ± 7.2 mg/dL) および感染症以外の合併症 RA 患者 (6.4 ± 1.1 mg/dL) で有意差は認めなかった (図 1)。正常コントロールおよび疾患活動性の高い RA 患者はいずれも PCT は陰性 (< 0.1 ng/mL) であった。感染症合併 RA 患者のうち 16 例 (37.2%) で PCT が上昇していたが (2.6 ± 3.9 ng/mL)、感染症以外の合併症 RA 患者では 2 例 (13.3%) が軽度上昇していた (0.2 ng/mL)。局所感染やウイルス感染症、非定型好酸菌症では PCT は上昇していないことから、感染症合併 RA のうち蜂窩織炎 5 例、非定型抗酸菌症 2 例および帯状疱疹 1 例を除いた 35 例を重症感染症として receiver operating curve (ROC) 分析を行ったところ、PCT の area under the curve (AUC) は 0.712 であり、白血球数 (0.647)、好中球分画 (0.595)、体温 (0.631)、CRP (0.645) より優れていた (図 2)。PCT の cut-off 値は 0.15 ng/mL であり、感度は 45.7%、特異度は 94.3% であった。

D. 考察

疾患活動性の高い RA 患者および感染症合併 RA、感染症以外の合併症 RA 患者はいずれも CRP 値は高く、CRP 値だけからの感染症の鑑別は難しかった。PCT は疾患活動性の高い RA 患者ではいずれも陰性で、感染症以外の合併症 RA 患者で 2 例上昇が認められたがいずれもごく軽度の上昇であった。このことから RA 活動性および感染症以外の合併症では PCT は上がりにくいことが示された。一方感染症合併 RA では 37.2% で PCT が上昇し、特に重症感染症では 45.7% で上昇が認められた。しかし、感染症があるのに上昇しない症例も半数以上あり、感度は高くなかった。重症感染症については PCT

の特異度が特に高く、PCT が上昇している場合は重症感染症を示すと考えられた。

E. 結論

PCT は RA による疾患活動性の上昇や感染症以外の合併症では上昇せず、重症感染症のマーカーとして特異度が高い点で、白血球数や CRP、体温より優れていると考えられた。

F. 研究発表

1. 学会発表

佐藤弘恵、大滝恭弘、関英子、青木可奈、石井克志、坂井勇仁、堀苑英寛、大谷博、阿部麻美、山田登、菅谷壽晃、石川肇、中園清、村澤章、下条文武：関節リウマチ患者における重症感染症マーカーとしての血清プロカルシトニンの検討、第 53 回日本リウマチ学会総会・学術総会、2009 (東京)

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

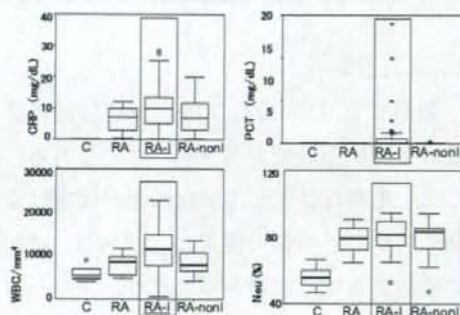


図 1
PCT はコントロール群 (C) および RA 活動性の高い RA 患者 (RA+I) ではいずれも陰性 (< 0.1 ng/mL) であった。感染症合併 RA 群 (RA-I) のうち 16 例 (37.2%) で PCT が上昇していた (2.6 ± 3.9 ng/mL)。感染症以外の合併症 RA 群 (RA-nonI) では 2 例 (13.3%) が軽度上昇していた (0.2 ng/mL)。

図 1

重症感染症についての ROC 分析

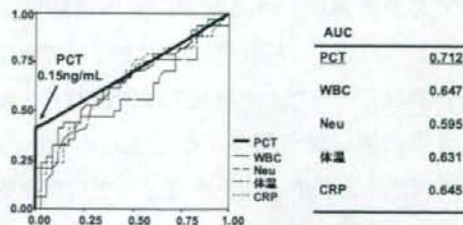


図 2
PCT の AUC は 0.712 であり WBC、Neu、体温、CRP より優れていた。PCT の cut-off 値は 0.15 ng/mL であり、感度は 45.7%、特異度 94.3% であった。

<結論>
PCT は RA による疾患活動性の上昇や感染症以外の合併症では上昇しにくく、重症感染症のマーカーとして特異度が高い点で WBC、CRP、体温、Neu より優れていた。

図 2

ヒト培養滑膜細胞における MMP-1、MMP-3 産生に対するリセドロネートの影響

分担研究者： 高木理彰 山形大学医学部 整形外科学講座 准教授
研究協力者： 高窪祐弥 山形大学医学部附属病院 医員
佐々木明子 山形大学医学部附属病院 医員

研究要旨：ヒト培養滑膜細胞へリセドロネートを添加後 IL-1beta で刺激し、滑膜細胞の MMP-1 と MMP-3 産生能について定量的 real-time PCR 法により解析した。リセドロネート添加により IL-1beta 刺激によるヒト培養滑膜細胞の MMP-1 と MMP-3 産生能は濃度依存性に抑制された。リセドロネートは炎症性滑膜病変における滑膜細胞に作用し、関節破壊や炎症を抑制する可能性があると考えられた。

A. 研究目的

関節リウマチ (RA) は滑膜炎が持続遷延することで、関節破壊を引き起こすとされる。さらに RA 患者背景として、高齢化、疼痛による不動やステロイド剤の使用などがあり、骨粗鬆症の治療を要する場合が少なくない。リセドロネートは第3世代の骨粗鬆症治療薬として臨床の場で広く用いられている。一方、血清 MMP-3 は炎症状態を反映し、RA の診断のみならず治療効果の判定にも有用とされる。主たる炎症の場である滑膜における滑膜細胞の細胞機能を解明する目的で、培養滑膜細胞を用いて細胞機能の検討を行った。本研究では関節軟骨・軟骨下骨の破壊に深く関与するとされる蛋白分解酵素 MMP-1 と MMP-3 産生能について骨粗鬆症治療薬であるリセドロネートの影響を検討した。

B. 研究方法

1) 細胞培養； 正常ヒト滑膜細胞 (Cell

Systems Corporation, WA, USA) を滑膜細胞用無血清培地 (Cell Systems Corporation, Kirkland, WA, USA) で 2-4 継代培養したものを実験に用いた。培養液は Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) ; 25%, Ham's F-12; 25%, MCDB 153; 50%の組成からなり、ヒトアルブミンとリボ蛋白質をともに 1mg/ml 有するものを用いた。細胞を 3×10^5 cell / well (1.5×10^4 cell / cm^2 ; Becton Dickinson, NJ, USA) で播種し、37°C、5%CO₂-Air の条件で 24 時間静置培養した。リセドロネートを 0.1mM、1mM、100mM の濃度でそれぞれ 24 時間前処理した後、1ng/ml の IL-1beta で刺激し 24 時間後に細胞を抽出した。

2) Polymerase chain reaction (PCR) ; 抽出した全 RNA を相補的 DNA に転写後、Lightcycler (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) を用いた定量的 real-time PCR 法

により、MMP-1とMMP-3のmRNA発現レベルを解析した。内部コントロールにはbeta-actinを用いた。

C. 研究結果

MMP-1の発現は、0.1mMリセドロネート前処理群/IL-1beta刺激群で 1.86 ± 0.26 、1mMリセドロネート前処理群/IL-1beta刺激群で 0.96 ± 0.19 、100mMリセドロネート前処理群/IL-1beta刺激群で 0.25 ± 0.11 とその発現がリセドロネートの濃度依存性に抑制された。MMP-3の発現も、0.1mMリセドロネート前処理群/IL-1beta刺激群で 2.03 ± 1.00 、1mMリセドロネート前処理群/IL-1beta刺激群で 1.22 ± 0.58 、100mMリセドロネート前処理群/IL-1beta刺激群で 0.77 ± 0.05 とその発現がリセドロネートの濃度依存性に抑制された。

D. 考察

本研究では、リセドロネート添加によりIL-1beta刺激によるMMP-1とMMP-3のmRNA発現が濃度依存性に抑制された。骨粗鬆症治療薬としてのリセドロネートの効果は、主に破骨細胞のアポトーシス誘導による骨吸収抑制作用とされているが、滑膜細胞にも作用して抗炎症効果を介して関節破壊の抑制に関わる可能性が示唆された。臨床、リセドロネートは体内に取り込まれると、特に骨吸収亢進部位に作用し骨吸収抑制効果を示すことがわかっている。RAにおける骨吸収部位には滑膜組織が隣接しているため、リセドロネートは炎症性滑膜病変における滑膜細胞に作用し関節破壊や炎症を抑制する可能性があると思われた。

E. 結論

リセドロネートはヒト培養滑膜細胞に作用し、IL-1beta刺激によるMMP-1とMMP-3のmRNA発現を濃度依存性に抑制した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takakubo Y, et al.: Distribution of myeloid dendritic cells and plasmacytoid dendritic cells in the synovial tissues of rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 35: 1919-1931, 2008
- 2) Tamaki Y, et al.: Increased expression of toll-like receptors (TLRs) in aseptic loose periprosthetic tissues and septic synovial membranes around total hip implants. *J. Rheumatol.* 35: 1919-1931, 2009

2. 学会発表

- 1) Tamaki M, et al.: Well-equipped sensors of danger signals, Toll-like receptors in synovial-like membranes around total hip joints. 54th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society, San Francisco, CA, USA, 2008

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|------|--|-----------|------------------------------------|----------|-------------|------|-------|
| 宮原寿明 | 抗リウマチ薬による治療法-進行例に対する治療方針. | 勝呂徹(監修) | 整形外科医のための最新関節リウマチ診療-生物学的製剤の使い方と注意点 | メジカルビュー社 | 東京, (分担執筆). | 2007 | 39-51 |
| 宮原寿明 | RA白底突出症に対するTHA. Impaction bone graftingを併用したセメントレスカップ設置術 | 岩本幸英 | OS NOW ins truction | メジカルビュー社 | 東京(分担執筆) | 2009 | 48-58 |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|--|------------------------------------|----|---------|------|
| Kondo N, Arai K, Mura i T, Hanyu T, et al: | Early diagnosis of rheumatoid arthritis combining the Japan College of heumatology diagnostic criteria for detecting rheumatoid arthritis and serum-level anticyclic citrullinated peptide antibodies. | Acta Medica et Biologica | 55 | 73-79 | 2007 |
| 堀井可奈, 石川肇, 村澤章 | 関節リウマチ患者の上肢機能-維持・改善をめざして 上肢障害の評価. | Journal of Clinical Rehabilitation | 15 | 413-419 | 2006 |
| 柏木聡, 村澤章, 中園清, 石川肇 | 関節リウマチ患者における人工肘関節周囲の骨折. | 骨 | 28 | 620-622 | 2006 |
| Ayako Murasawa, R.W.Evans, Akira Murasawa, C.C.Peck, P.Otti. | The oral health of rheumatoid arthritis patients in Niigata, Japan. | Aktuelle Rheumatologie. | 32 | 78-85 | 2007 |
| 村澤章. | 何かいい考えはないですか?-⑩ 関節リウマチの手術のタイミングは?. | 骨・関節・靭帯. | 19 | 93-97 | 2007 |
| 柏木聡, 村澤章, 中園清, 石川肇. | THA後に発症し死亡した二次性アミロイドーシスの1例. | 中部リウマチ | 38 | 110-111 | 2007 |

| | | | | | |
|--|---|--------------------|----|---------|------|
| Ishikawa H, <u>Murasawa A</u> , Nakazono K, Abe A, Otani H, Net su T, Sakai T, Sato H. | The patient-based outcome of upper extremity surgeries using the DASH questionnaire and the effect of disease activity of the patients with rheumatoid arthritis. | Clin Rheumatol | 27 | 967-973 | 2008 |
| Abe A, Ishikawa H, <u>Murasawa A</u> , Nakazono K. | Disease activity and the outcome of elbow joint deterioration over 10 years in the patients with early rheumatoid arthritis. | Clin Rheumatol | 27 | 867-872 | 2008 |
| Issaku T, Asami A, Hajime I, <u>Akira M</u> , et al. | Disease Activity and the Course of Wrist Joint Deterioration Over 10 Years in the Patients with Early Rheumatoid Arthritis | Mod Rheumatol | 19 | 47-52 | 2009 |
| Kanbe K, <u>Inoue K</u> , Inoue Y, Suzuki Y. | Histological analysis of synovium in cases of effect attenuation associated with infliximab therapy in rheumatoid arthritis. | Clin Rheumatol | 27 | 777-781 | 2008 |
| Kanbe K, <u>Inoue K</u> , Inoue Y, Suzuki Y. | Histological changes in bone marrow after treatment of infliximab for rheumatoid arthritis. | Clin. Rheumatol | 27 | 497-501 | 2008 |
| Sekine C, <u>Inoue K</u> , Chiba J, Inoue Y, Kanbe K. | Changing of bone resorption marker by treatment with infliximab for rheumatoid arthritis | Tokyo Wom Med Univ | 78 | 260-265 | 2008 |
| Inoue Y, <u>Inoue K</u> , Kanbe K. | Efficacy of holmium: yttrium-aluminium-garnet (Ho: YAG) laser therapy for arthroscopic synovectomy of rheumatoid arthritis | Tokyo Wom Med Univ | 78 | 111-118 | 2008 |

| | | | | | |
|--|---|----------------------|-----------|-----------|------|
| Inoue Y, <u>Inoue K</u> , Chiba J, Suzuki Y, Kanbe K. | Histological change of synovium and clinical efficacy of arthroscopic synovectomy for effect attenuation by etanercept in rheumatoid arthritis. | J Tokyo Wom Med Univ | 77 | 558-566 | 2007 |
| 神戸克明、 <u>井上和彦</u> 、千葉純司、井上靖雄、鈴木祐孝 | 関節リウマチに対するインフリキシマブによる寛解導入療法 | 日本リウマチ関節外科学会誌 | 26 | 393-401 | 2007 |
| 神戸克明、 <u>井上和彦</u> | 関節リウマチの骨軟骨破壊：骨関節破壊の進行とQOL | CLINICAL CALCIUM | 17 | 10-15 | 2007 |
| Sanai T, Nanishi F, Nagata M, Hirano T, Suehara E, Esaki Y, <u>Miyahara H</u> , Iida M | Role of amyloidosis in determining the prognosis of dialyzed patients with rheumatoid arthritis. | Rheumatol Int | 27 | 363-367 | 2007 |
| N Kaibara, H Yamada, T Shuto, Nakashima K, Okazaki H, H Miyahara, Y Esaki, G Hirata & Y Iwamoto | Comparative histopathological analysis between tenosynovitis and joint synovitis in rheumatoid arthritis | Histopathology | 52 | 856-864 | 2008 |
| 熊丸浩仁、 <u>宮原寿明</u> 、江崎幸雄、平田 剛、糸川高史、橋口智光、桑島海人 | CCK(constrained condylar knee)を用いた人工膝関節再置換術の中期成績 | 日本人工関節学会誌 | 38 | 412-413 | 2008 |
| <u>宮原寿明</u> | 関節リウマチ治療に対する手術的治療の進歩. | リウマチクリニック | 6 | 4-7 | 2007 |
| 金子敦史、 <u>衛藤義人</u> ほか | 生物学的製剤：リウマチ治療の新時代を切り開く | 臨床検査 | 52 (5) | 551-555 | 2008 |
| Kuroda T, Otaki Y, Sato H, Fujimura T, Nakatsue T, <u>Murakami S</u> , Sakatsume M, Nakano M, Gejyo F. | A case of AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis effectively treated with Infliximab. | Rheumatol Int | 28 | 1155-1159 | 2008 |
| Sato H, Kazama JJ, Kuroda T, Narita I, <u>Nakanomoto M</u> , Gejyo F. | Serum cystatin C measured by a sol particle homogeneous immunoassay can accurately detect early impairment of renal function | Clin Exp Nephrol | 12 | 270-276 | 2008 |
| 黒田 毅、 <u>中野正明</u> 、下条文武. | 予後を一変させた新しい治療薬. | Medical Technology | 36 | 43-46 | 2008 |

| | | | | | |
|---|--|----------------------|-----|---------|------|
| 中野正明、佐藤弘恵、村上修一、黒田 毅、下条文武 | シェーグレン症候群における抗フォドリンα抗体の測定意義 | 中部リウマチ | 39 | 6-7 | 2008 |
| 中枝武司、安城淳哉、黒田 毅、中野正明、下条文武 | 骨髄異形成症候群、肺胞蛋白症を合併した腸管ペーチェット病にインフリキシマブを使用した一例 | 中部リウマチ | 39 | 42- 43 | 2008 |
| 佐藤弘恵、早川雅人、森山寛史、村上修一、黒田 毅、中野正明、下条文武 | 巨大軟口蓋潰瘍を合併したウェジナー肉芽腫症の一例 | 中部リウマチ | 39 | 50- 51 | 2008 |
| 黒田 毅、佐藤弘恵、村上修一、中野正明、下条文武 | ネフローゼ症候群を呈しインフリキシマブが奏功したRAアミロイドーシスの一例 | 中部リウマチ | 39 | 116-117 | 2008 |
| Kuroda T, Matsuyama K, Nakatsue T, Murakami S, Hasegawa H, Nakayama H, Sakatsume M, Ueno M, Nakano M, Gejyo F. | A case of mixed connective tissue disease complicated with thrombotic thrombocytopenic purpura. | Clin Rheumatol | 26 | 101-104 | 2007 |
| Kuroda T, Hirose S, Tanabe N, Sato H, Nakatsue T, Ajiro J, Wada Y, Murakami S, Hasegawa H, Ito S, Sakatsume M, Nakano M, Gejyo F. | Mizoribine therapy for patients with lupus nephritis: the association between peak mizoribine concentration and clinical efficacy. | Mod Rheumatol | 17 | 206-212 | 2007 |
| Sato H, Miida T, Wada Y, Maruyama M, Murakami S, Hasegawa H, Kuroda T, Narita I, Nakano M, Gejyo F. | Atherosclerosis is accelerated in patients with long-term well-controlled systemic lupus erythematosus(SLE). | Clinica Chimica Acta | 385 | 35-42 | 2007 |
| 黒田 毅、中野正明、下条文武. | 予後を一変させた新しい治療薬. | Medical Technology | 36 | 43-46 | 2007 |
| 中枝武司、黒田 毅、中野正明、下条文武. | けいれん、意識障害で発症した高安動脈炎の一例. | 中部リウマチ | 38 | 48- 49 | 2007 |
| 黒田 毅、佐藤弘恵、村上修一、中野正明、下条文武. | 高安動脈炎に膜性増殖性腎炎(MPGN)様病変を合併した1例. | 中部リウマチ | 38 | 50- 51 | 2007 |
| 関崎奈都子、高橋真梨子、浅田奈緒美、中野正明. | 各種膠原病におけるカルボニックアンヒドラーゼⅡに対する自己抗体の検索 | 中部リウマチ | 38 | 70- 71 | 2007 |

| | | | | | |
|---|---|--|-----|-----------|------|
| 高橋真梨子、浅田奈緒美、関崎奈都子、 <u>中野正明</u> 。 | 各種膠原病における抗酸化酵素Peroxiredoxinに対する自己抗体の検索。 | 中部リウマチ | 38 | 72- 73 | 2007 |
| 浅田奈緒美、関崎奈都子、高橋真梨子、 <u>中野正明</u> 。 | 全身性エリテマトーデス(SLE)における抗C1q抗体の検索。 | 中部リウマチ | 38 | 76- 77 | 2007 |
| 村上修一、佐藤弘恵、黒田 毅、 <u>中野正明</u> 、下条文武。 | 全身性エリテマトーデスの維持治療中に皮膚筋炎を発症した一例。 | 中部リウマチ | 38 | 102- 103 | 2007 |
| <u>松田剛正</u> | はたしてリウマチ治療は中止可能か？ | 内科 | 99 | 612-615 | 2007 |
| 大坪秀雄 <u>松田剛正</u> | TNF阻害剤の効果的な併用療法 | 日本臨床 | 65 | 1287 | 2007 |
| 吉玉珠美 <u>松田剛正</u> | 肺線維症 | リウマチ科 | 39 | 111-117 | 2008 |
| <u>Takagi M</u> , et. al. | Toll-like receptors in the interface membrane around loosening total hip replacement implants | JBMA 81A | 4 | 1017-1026 | 2007 |
| <u>Tamaki Y</u> , <u>Takagi M</u> , et al. | Enhanced osteolytic potential of monocytes/macrophages derived from bone marrow after particle stimulation | JBMR | 84 | 191-204 | 2008 |
| Sasaki K, <u>Takagi M</u> , Konttinen YT, Sasaki A, Tamaki Y, Salo J, Ogino T, Santavirta S | Up-regulation of matrix metalloproteinase (MMP-1) and its activator MMP-3 of human osteoblast by uni-axial cyclic stimulation | Journal of Biomedical Materials Research | 80B | 491-498 | 2007 |
| Takakubo Y, et al. | Distribution of myeloid dendritic cells and plasmacytoid dendritic cells in the synovial tissues of rheumatoid arthritis | J. Rheumatol | 35 | 1919-1931 | 2008 |

| | | | | | |
|------------------|--|---------------|----|-----------|------|
| Tamaki Y, et al. | Increased expression of toll-like receptors (TLRs) in aseptic loose periprosthetic tissues and septic synovial membranes around total hip implants | J. Rheumatol. | 35 | 1919-1931 | 2009 |
|------------------|--|---------------|----|-----------|------|