

厚生科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等  
予防・治療研究事業）

関節リウマチの重症化防止のための臨床的早期  
診断法と早期重症化診断法に関する研究

平成18～20年度 総合研究報告書

2009年3月

村澤 章

関節リウマチの重症化防止のための臨床的早期診断法と早期重症化診断法に関する研究

研究代表者 村澤 章 新潟県立リウマチセンター 院長

研究要旨: 患者の医療の経済性負担軽減と安全性を確保し、医療経済性を配慮した医療が求められ中で、RA の重症化を防止するためには、正確な早期診断による適切な早期治療が重要である。そのためには従来の早期診断基準を改訂し、さらに感度と特異度が高く、かつ一般臨床医でも広く使用できるような臨床的早期診断法がもとめられている。また骨破壊の急速進行型や時に致死的な内科合併症などの重症化因子を早期に捉え、予後予測に基づいた最善の治療法選択の指針となる早期重症化診断法を新たに確立する。

1. RA の早期診断は感度を上げるためには CT 法で、かつ足の X 線所見と手関節または中手指節(MCP)関節の腫脹を重視した上で足の腫脹を加える手順の有用性を再確認した。さらに、この CT 法に抗 CCP 抗体値を組み込みこんだ新CT法で陽性ならびに陰性的中率が上がることが確認された。MRI や高額検査器機がなくとも、早期に感度・特異度とも高い診断法が確立され、RA 疑いの患者が無駄な医療を受けることなく、一方真の RA 患者が治療開始の時期を遅延されることなく薬物療法の恩恵を受けることが可能となった。

2. 全身の骨破壊の重症化パターンはいわゆる window of opportunity が導かれた小関節に見られるような単純なものではなく、非荷重関節、荷重関節、MTX 使用下、生物学的使用下などで異なっていることが判明した。手指、手関節、肘関節、膝関節の破壊様式から、関節破壊防止のために平均 DAS28-CRP(3)が発症 2 年で 3.0 以下に維持されていること、生物学的製剤の導入によって関節破壊改善例は EULAR 診断基準で good responder であり、かつ骨破壊程度が Larsen Grade 2 以下であることから、これらの条件を満たすよう強力な薬物療法の早期選択的導入が推奨される。

3. 内科合併症の中で呼吸器合併症は死亡率が高く、特に呼吸器感染症の関与が重大であった。早期に低免疫能や感染が評価できる血清マーカーの使用は今後重要である。

4. 従来の薬物療法によって炎症は 70~80%コントロール可能であり、残り 20~30%の患者は進行性で重症化するが、診断が確定されたすべての患者に対し早期から強力な免疫抑制剤や生物学的製剤を推奨する考えは、有害事象やコストの面ばかりでなく倫理面でも問題が残る。そのため重症化指標を早期に用いて重症化が予測される患者に対しては、早期から選択的強力薬物療法を導入することが入院期間・経費などの医療経済性や不安・有害事象など患者の精神・身体障害面からも有用と考えられる。

研究分担者:

羽生忠正・長岡赤十字病院 リウマチ科整形外科 部長  
井上和彦・東京女子医科大学東医療センター 院長  
衛藤義人・国立病院機構名古屋医療センター 整形外科 部長  
宮原寿明・国立病院機構九州医療センター 整形外科 医長  
中野正明・新潟大学医学部保健学科 教授  
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  
高木理彰・山形大学医学部整形外科 准教授

A. 研究目的

患者の医療の経済性負担軽減と安全性を確保し、医療経済性を配慮した医療が求められ中で、RA の重症化を防止するためには、正確な早期診断による適切な早期治療が重要である。

そのためには従来の早期診断基準を改訂し、さらに感度と特異度が高く、かつ一般臨床医でも広く使用できるような臨床的早期診断法がもとめられる。

また骨破壊の急速進行型や時に致死的な内科合

併症などの重症化因子を早期に捉え、予後予測に基づいた最善の治療法選択の指針となる早期重症化診断法を新たに確立する。

## B. 研究方法

### 1) 臨床的所見を重視した早期リウマチ診断法に関する研究—MTP 関節所見を加え抗 CCP 抗体を組み込んだ新 CT 法の検証—(羽生)

平成 17 年 4 月から平成 19 年 10 月までに関節痛・関節腫脹を主訴にリウマチ科を受診した発症(推定)から 1 年以内の診断未確定関節炎(UA)患者 128 例を登録した。第 1, 2 年度はリウマトイド因子(IgM-RF)より疾患特異性に優れた抗 CCP 抗体を組み込んだ新 CT 法を作成し、発症から 1 年以内のいわゆる早期関節炎に対する前向き試験の途中経過を報告した。さらに 3 年度は登録患者を増やし、抗 CCP 抗体単独法、手を重視した Arnett FC らの CT 法、MTP 関節を加えた改良 CT 法、新 CT 法について、それぞれの感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、および偽陰性率を明らかにした。

### 2) 関節鏡を用いた早期診断と生物学的製剤不応例の滑膜組織学的変化(井上、神戸)

発症 2 年以内で膝、肩、肘、足関節の単関節炎をきたした患者 18 例を対象とした。日本リウマチ学会による早期関節リウマチ診断基準の各項目と関節鏡視下滑膜切除術時の関節鏡視下滑膜所見のうち滑膜の乳頭状増生、色状、増生程度、プローブによる滑膜の弾力性、軟骨破壊、組織学的診断による血管新生の有無について多変量解析を行う。さらに関節リウマチに対してインフリキシマブで治療中効果減弱を示した 7 例、合計 10 関節に対して関節鏡視下滑膜切除術を施行した。術後 30 週において、CRP、ACR20、ACR50、ACR70、DAS28 を比較した。さらにインフリキシマブにて効果不応例 22 例の関節鏡視下滑膜切除術を行い術後成績と術中滑膜所見を検討した。さらにトシリズマブ効果不応例 3 例の滑膜組織変化を検討した。

### 3) 関節リウマチの早期重症化(関節破壊)指標 —10 年間の破壊様式—(村澤、阿部)

経年的に進行する関節リウマチ(RA)患者の関節破壊を早期に予測するために、発症 1 年以内に当院を受診し、以後 10 年以上にわたって追跡できた患者を対象として、手指、手関節、肘関節、膝関節、足趾について、疾患活動性と X 線上の関節破壊変化を比較検討した。治療薬として生物学的製剤は含まれていない。

### 4) TNF 阻害薬の関節リウマチの Large joint に対する骨関節破壊抑制効果(衛藤、金子)

先行 TNF 阻害薬 2 剤を 2 年以上使用し経過観察可能であった RA 患者 15 例の計 180 関節(肩関節、肘関節、股関節、膝関節、足関節、距骨下関節、それぞれ 12 関節)の Large Joint について、単純 X 線に

おける骨関節破壊の変化を観察した。

### 5) 生物学的製剤による関節リウマチ下肢荷重関節破壊抑制効果の検討—股・膝関節手術例の X 線学的・肉眼的ならびに組織学的検討—(宮原)

2005~2008 年に当科でおこなわれた生物学的製剤使用下の手術 49 例中、股・膝関節破壊に対する初回人工関節置換術がおこなわれたのは 31 例であった。内訳は、人工股関節置換術(THA)14 例、人工膝関節置換術(TKA)17 例である。使用されていた生物学的製剤は、エタネルセプト 12 例、インフリキシマブ 3 例、トシリズマブ 14 例、アバタセプト 2 例であった。これらの症例の術前 RA 活動性、関節破壊進行度(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。

### 6) 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—(中野)

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。対象は新潟大学医学部第二内科に入院した RA126 例である。

### 7) 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(松田、大坪)

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。

### 8) 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(村澤、佐藤)

一般的には感染症のマーカーとして CRP 値が利用されるが、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(PCT)の意義について検討した。

### 9) 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(高木、高窪)

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。

## (倫理面への配慮)

すべての臨床試験はヘルシンキ宣言を遵守し、患者よりの検体採取、新たな治療法の臨床応用に際しては研究分担者の各施設における倫理委員会の承認をうるとともに、インフォームドコンセントを取得して行うことを前提とする。

## C. 研究結果

1) Arnett らの CT 法, MTP 関節所見を加えた改良 CT 法, 新 CT 法, それぞれの集計結果と感度, 特異度, 陽性的中率, 陰性的中率を比較すると, 感度は新 CT 法が 90.6%と最も高く, 特異度は従来の CT 法が 90.6%で最も高かった。陽性的中率と陰性的中率はいずれも新 CT 法が高く, それぞれ 89.2%と 90.5%だった。

2) 単関節炎のある早期 RA においては関節鏡視下所見では血管新生に富む乳頭状滑膜が膝蓋上嚢, 半月板周囲, 前十字靭帯付着部に増生していた。乳頭状滑膜は荷重関節に多く見られた。さらにインプリキシマブで治療中効果減弱例では平均 CRP は術前  $3.34 \pm 0.4$  mg/dl から術後 30 週にて  $1.22 \pm 0.4$  mg/dl に改善した。ACR20 は 71%, ACR50 は 42%, ACR70 は 29%であった。DAS28 は  $5.58 \pm 0.23$  から  $2.576 \pm 1.49$  に改善した。

インプリキシマブにて効果不応例の滑膜所見は血管新生に富む乳頭状滑膜増生が多かったが, 軟骨破壊が進んだ関節では赤白色の線維性組織を含む滑膜増生が見られた。トシリズマブの効果不応例滑膜組織は MTX 単独使用例に比べて TNF- $\alpha$  発現増加, IL-6 発現抑制, CD68 発現同様, CD20 発現抑制が見られた。

3) ①手関節の関節破壊は発症後 6 年までは linear に進行するが, その後 plateau になる。②手指関節の破壊は発症 1-2 年で急速に進行するが, その後直線的, 緩徐に進行する。③肘関節は発症後 linear に進行するが, 手関節に比べ破壊度は遅い。④膝関節も linear に進行していく。⑤足趾は発症後 2-3 年 linear に進行し, その後ゆっくりと進行する。⑥初診時の DAS28-CRP(3)と 10 年後の Larsen Grade は関係しないが, 2 年後, 10 年後の平均 DAS28-CRP(3)は手関節, 肘関節, 膝関節では関節破壊が高度なほど高値であった。

4) TNF 阻害療法下では肩関節, 股関節, 膝関節の関節破壊が修復している例はなかった。肘関節では予想以上に進行例があった。距骨下関節, 肘関節は, びらんが修復する例が認められた。全体として, Larsen2以上の関節破壊が改善するのは 5%程度, 悪化は 10~20%, 約 8 割の Large joint は変化なしであった。

5) 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・組織学的に完全に鎮静化しており, 関節破壊進行遅延効果が期待された。

6) 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。

7) 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, 抗リウマチ剤不適用例では予後不良な可能性があり, 注意を要する。Immuknow<sup>®</sup> 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。

8) 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。プロカルシトニン (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。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細菌感染の傍証となると考えられた。

9) 高濃度のリセドロネートは L-1beta 刺激で亢進した MMP-1 と MMP-3 の mRNA 発現を抑制した。臨床上, 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あらわ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。

#### D. 考察

近年 RA の血清中に特異的に検出される自己抗体として抗 CCP 抗体が注目され, Schellekens GA は RA 患者血清の 76%に存在し, 特異度は 96%と報告した。Galen FA らは分類不能の関節炎を 3 年経過観察し, 初診時抗 CCP 抗体陽性例は 93%で ACR の基準を満たしたが, 抗 CCP 抗体偽陰性率が 25%あったと報告している。今回の検討でも, 初診時の抗 CCP 抗体のみを用いた予測では特異性は高いが感度が低かった。また抗 CCP 抗体陽性例で早期に骨びらんを認めるわけでもなかった。一方, 臨床的所見を重視した新 CT 法は感度が高く, 特異性もさほど低下しなかった。ヨーロッパリウマチ学会から示された早期 RA の診療指針の中で, 身体所見が関節における炎症を検出す

る第一の手段であり、判定の難しい症例では、超音波検査、MRIにより滑膜炎の存在を確認できることがある。RAの診断時には、その後の予後因子として、腫脹関節数、圧痛関節数、ESRまたはCRP、IgM-RF、抗CCP抗体、単純写真による骨びらんの評価を行う点などが述べられている。本研究と同じく臨床的所見を重視しており、これらを体系化している新CT法を用いることで早期診断・早期治療が十分可能である。さらに早期RA診断困難症例には関節鏡視下所見が重要であり組織学的確定診断が可能であることも示唆された。

RAの重症化の定義は必ずしも明確でないが、重症化は身障(関節破壊)、重度(内科合併症)、難治性(高度炎症)にわけられ、各々の重症化予測因子を探ることによって、早期重症化防止を図ることが可能である。

近年、骨破壊(手指、足趾の小関節)は5年から10年単位で徐々に進行するのではなく、1年から2年の早期に進行すると考えられたが、全身の骨破壊の進行パターンは小関節だけで代表されるものでなく、大、中関節の関節破壊パターンも考慮する必要がある。発症1年以内に受診し、以後10年以上にわたって追跡できた生物学的製剤使用前患者を対象とした手指、手関節、肘関節、膝関節、足趾の骨関節破壊パターンは全体的には時間と程度に差があるものの直線的に進行していくことが判った。高度関節破壊進行群は初診時では差がないが、2、10年後では疾患活動性評価の平均DAS28-CRP(3)が有意に高値であることも判明した。また骨破壊進行度・程度は薬物介入によって変化し、従来のMTXを中心とした治療では、発症半年以内に開始した群も、半年以後に開始した群でも骨破壊に差がなかったが、生物学的製剤の導入によって関節破壊抑制が認められ、改善例はEULAR診断基準でgood responderであることが判った。とくにLarsen Grade 2以上の薬剤導入では関節破壊進行の抑制は得られず、これらは重症化指標ととらえられた。骨破壊の進行を抑制するためには早期の炎症の鎮静化をめざした選択的強力薬物投与が推奨された。

腎機能障害の早期診断のために、とくにRAで筋肉量の少ない症例においてもシスタチンC(CyC)の有用性が認められた。内科的合併症のうち、呼吸器合併症例が圧倒的に多く、更にそのうち呼吸器感染症は66%を占め、RAにおける呼吸器合併症特に呼吸器感染症への対応が改めて認識された。

今後抗サイトカイン療法などの普及により、CRP値で表現される炎症がコントロールされると、骨関節破壊は抑制される反面、免疫抑制によって発生する感染症のコントロールが重要な課題となる。ImmuKnow<sup>®</sup>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。また感染症、とくに細菌感染の早期診断法にはプロカルシトニン(PCT)が有用であることも判明したため、生物学的製剤使用中の低免疫能や感染症の早期発見が可能となった。

## E. 結論

1) RAの早期診断は感度を上げるためにはCT法で、かつ足のX線所見と手関節または中手指節(MCP)関節の腫脹を重視した上で足の腫脹を加える手順の有用性を再確認した。さらに、このCT法に抗CCP抗体値を組み込みこんだ新CT法で陽性ならびに陰性的中率が上がることが確認された。MRIや高額検査器機がなくとも、早期に感度・特異度も高い診断法が確立され、RA疑いの患者が無駄な医療を受けることなく、一方真のRA患者が治療開始の時期を遅延されることなく薬物療法の恩恵を受けることが可能となった。

2) 全身の骨破壊の重症化パターンはいわゆるwindow of opportunityが導かれた小関節に見られるような単純なものではなく、非荷重関節、荷重関節、MTX使用下、生物学的使用下などで異なっていることが判明した。手指、手関節、肘関節、膝関節の破壊様式から、関節破壊防止のために平均DAS28-CRP(3)が発症2年で3.0以下に維持されていること、生物学的製剤の導入によって関節破壊改善例はEULAR診断基準でgood responderであり、かつ骨破壊程度がLarsen Grade 2以下であることから、これらの条件を満たすよう強力な薬物療法の早期選択的導入が推奨される。

3) 内科合併症の中で呼吸器合併症は死亡率が高く、特に呼吸器感染症の関与が重大であった。早期に低免疫能や感染が評価できる血清マーカーの使用は今後重要である。

4) 従来の薬物療法によって炎症は70~80%コントロール可能であり、残り20~30%の患者は進行性で重症化するが、診断が確定されたすべての患者に対し早期から強力な免疫抑制剤や生物学的製剤を推奨する考えは、有害事象やコストの面ばかりでなく倫理面でも問題が残る。そのため重症化指標を早期に用いて重症化が予測される患者に対しては、早期から選択的強力薬物療法を導入することが入院期間・経費などの医療経済性や不安・有害事象など患者の精神・身体障害面からも有用と考えられる。

## F. 研究発表

研究成果の刊行に関する一覧表に記載

## G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	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 臼底突出症に対する 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 instruction	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, Murai T, Hanyu T, et al:	Early diagnosis of rheumatoid arthritis combining the Japan College of Rheumatology 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?-⑱ 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-aluminum-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、井上和彦、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、井上和彦	関節リウマチの骨軟骨破壊:骨関節破壊の進行とQOL	CLINICAL CALCIIUM	17	10-15	2007
Sanai T, Nanishi F, Nagata M, Hirano T, Suetsumatsu E, Esaki Y, Miyahara H, 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、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
宮原寿明	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
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
Sato H, Kazama JJ, Kuroda T, Narita I, Nakano M, Gejyo F.	Serum cystatin C measured by a solid particle homogeneous immunoassay can accurately detect early impairment of renal function	Clin Exp Nephrol	12	270-276	2008
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
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ベ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, Gejo 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, Gejo 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, Gejo 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、中野正明.	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、中野正明。	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、中野正明、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
松田剛正	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 松田剛正	TNF 阻害剤の効果的な併用療法	日本臨牀	65	1287	2007
吉玉珠美 松田剛正	肺線維症	リウマチ科	39	111-117	2008
Takagi M, et. al.	Toll-like receptors in the interface membrane around loosening total hip replacement implants	JBMA 81A	4	1017-1026	2007
Tamaki Y, Takagi M, et al.	Enhanced osteolytic potential of monocytes/macrophages derived from bone marrow after particle stimulation	JBMR	84	191-204	2008
Sasaki K, Takagi M, Konttinen YT, Sasaki A, Tamaki Y, Salo J, Ogino T, Santavirta S	Up-regulation of matrix metalloproteinase (MMP-1) and its activator MMP-3 of human osteoblast by uni-axial cyclic stimulation	Journal of Biomedical Materials Research	80B	491-498	2007