

意に低下した。

5. RA と関節超音波

PDUS スコアは 24 関節の 0-3 の判定量スコアを用いた。PDUS スコアは DAS28-ESR、DAS28 圧痛関節数、DAS28 腫脹関節数、CRP、ESR、MMP-3、TIMP-1、VEGF と正の相関を認めた。バイオマーカーでは VEGF との相関が最も強かった (図 8)。エタネルセプト治療経過の代表症例を示すが、DAS28-ESR、PDUS スコア、MMP-3 は顕著に低下した (図 9)。

D. 考察

タクロリムスの有効性は治療導入前の患者背景因子で予測し得た。トシリズマブはベースライン自己抗体価に関わらずに有効であるも DAS28-ESR と CDAI には乖離を認めた。これはトシリズマブは関節所見と比較して炎症反応を顕著に抑制するためと思われる。血清 CCL20、末梢血 CD4+CD25+CD127low/-T 陽性率、MRI 骨髄浮腫、関節超音波 PDUS は RA 疾患活動性を反映するバイオマーカーおよび高感度画像所見と考えられた。

E. 結論

臨床的寛解と相関する患者背景因子、バイオマーカー、高感度画像所見は明らかとなってきた。図 10 に今後の検討課題を示すが各臨床的寛解と画像的寛解の相違とそれを反映するマーカーおよびそれに関連する背景因子 (遺伝的背景も含む) の解析が必要である。

図1. 関節リウマチの寛解のモニタリング

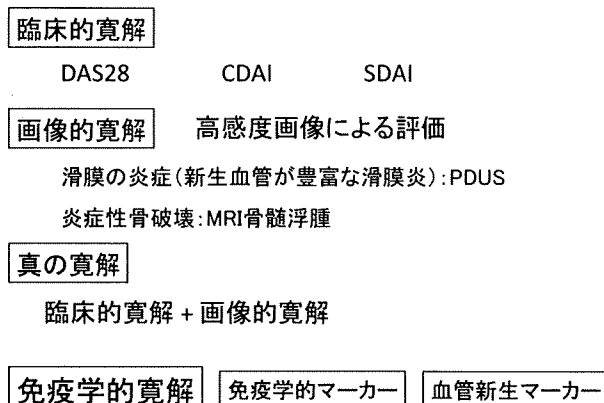


表1. Logistic regression analysis to estimate the response of tacrolimus

A. Variables: gender, concomitant use of MTX, concomitant use of prednisolone, DAS28-CRP				
Baseline variables	comparison	odds ratio	95% C.I.	p value
Gender	male/female	4.33	1.41 - 13.28	0.01
MTX	yes/no	2.20	0.68 - 7.14	0.19
Prednisolone	yes/no	1.19	0.23 - 6.30	0.84
Disease activity	moderate/high	3.24	1.13 - 9.26	0.029

B. Variables: gender, concomitant use of MTX, concomitant use of prednisolone >5 mg/day, DAS28-CRP				
Baseline variables	comparison	odds ratio	95% C.I.	p value
Gender	male/female	4.08	1.33 - 12.53	0.014
MTX	yes/no	2.61	0.77 - 8.84	0.12
Prednisolone > 5mg/day	yes/no	1.77	0.61 - 5.08	0.29
Disease activity	moderate/high	3.44	1.19 - 9.90	0.022

Male gender and moderate disease activity at baseline are predictive for remission.

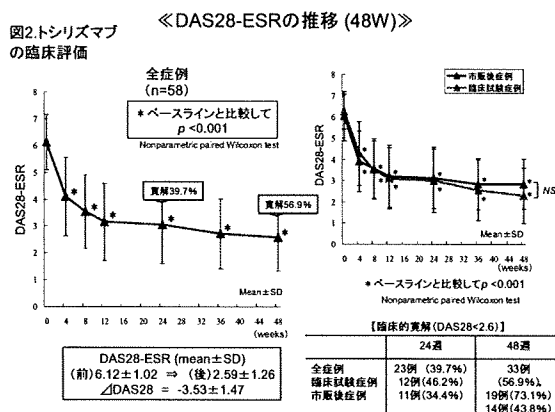


図3. <<CDAI : Clinical Disease Activity Index>>

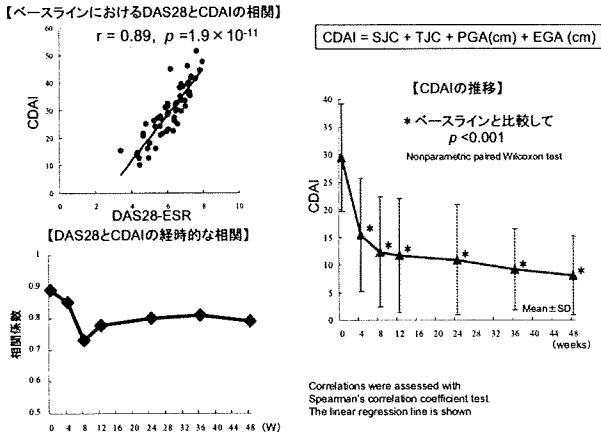


図6. <<TCZ治療反応性とベースラインIgM-RF、抗CCP抗体>> CDAIを用いた評価

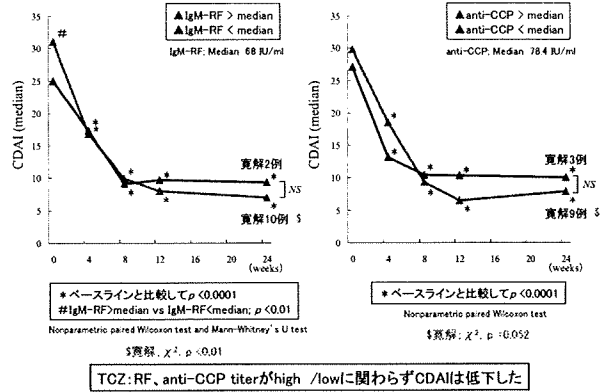


図4.

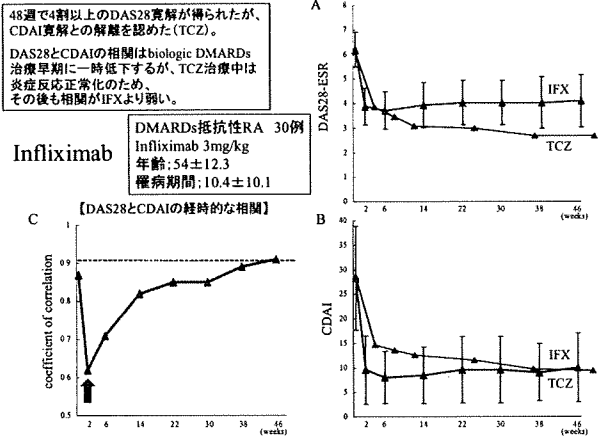


図7. <<CD4+CD25^{high}CD127^{low/-}T細胞とRA疾患活動性>>

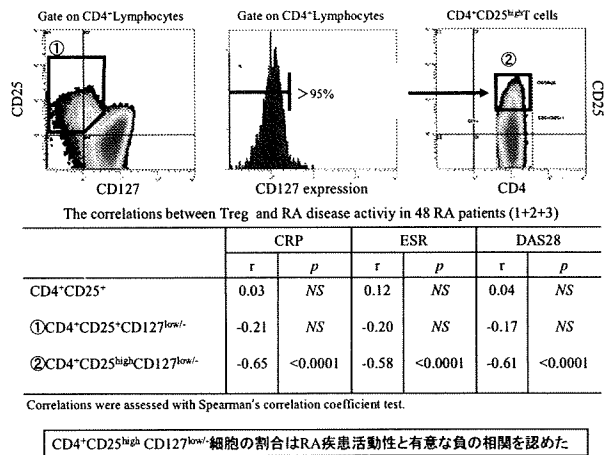


図5. <<TCZ治療反応性とベースラインIgM-RF、抗CCP抗体>> DAS28-ESRを用いた評価

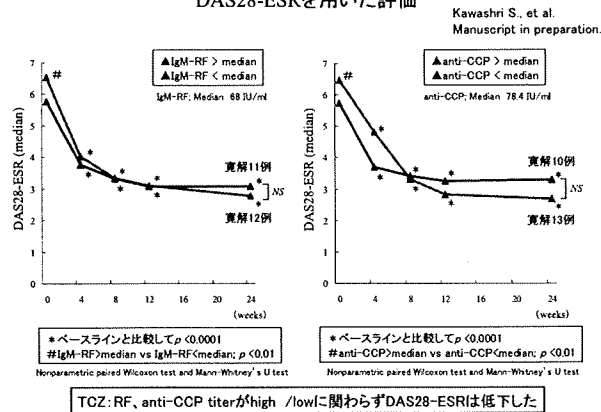


図8. PDUS score correlates with disease activity and biomarkers: PDUSスコアは血管新生マーカー、臨床的疾患活動性と相関

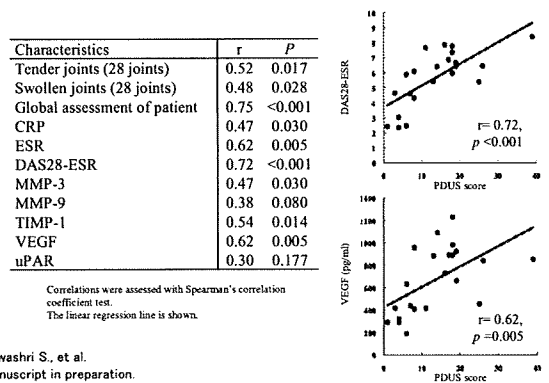


図9. 関節PDUSスコアは重要な指標の一つである

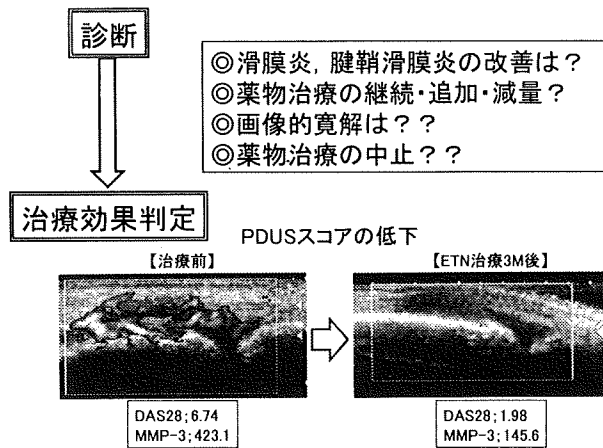
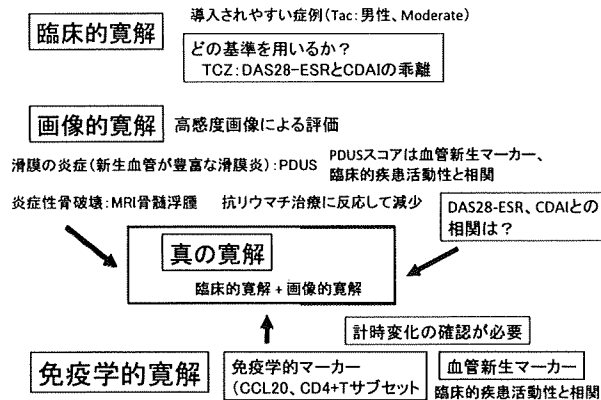


図10. 関節リウマチの寛解のモニタリング



F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Aramaki T, Ida H, Izumi Y, Fujikawa K, Huang M, Arima K, Tamai M, Kamachi M, Nakamura H, Kawakami A, Origuchi T, Matsuoka N, Eguchi K. A significantly impaired natural killer cell activity due to a low activity on a per-cell basis in rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2009; 19(3); 245-252.

2. Kawashiri S, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Tsurumoto T, Kono M, Shindo H, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. Proinflammatory cytokines synergistically enhance the production of chemokine ligand 20 (CCL20) from rheumatoid fibroblast-like synovial cells in vitro and serum CCL20 is reduced in vivo by biologic disease-modifying antirheumatic drugs. J Rheumatol 2009; 36 (11); 2397-2402.
3. Iwamoto N, Kawakami A, Tamai M, Fujikawa K, Arima K, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K. Determination of the subset of Sjögren's syndrome with articular manifestations by anticyclic citrullinated peptide antibodies. J Rheumatol 2009; 36 (1); 113-115.
4. Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Arima K, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Aoyagi K, Eguchi K. A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis using MRI of wrists and finger joints and serologic auto-antibodies. Arthritis Rheum 2009; 61 (6); 772-778.
5. Fujikawa K, Kawakami A, Tamai M, Uetani M, Takao S, Arima K, Iwamoto N, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Eguchi K. High serum cartilage oligomeric matrix protein determines the subset of patients with early-stage rheumatoid arthritis with high serum C-reactive protein,

- matrix metalloproteinase-3, and MRI-proven bone erosion. *J Rheumatol* 2009; 36: 1126-1129.
6. Iwamoto N, Kawakami A, Fujikawa K, Aramaki T, Kawashiri SY, Tamai M, Arima K, Ichinose K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Nakashima M, Mizokami A, Goto A, Fukuda T, Matsuoka N, Ueki Y, Tsukada T, Migita K, Shoumura F, Kawabe Y, Shibatomi K, Mine M, Ida H, Origuchi T, Aoyagi K, Eguchi K. Prediction of DAS28-ESR remission at 6 months by baseline variables in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept in Japanese population. *Mod Rheumatol* 2009; 19(5): 488-492.
 7. Kawashiri SY, Nakano M, Kawakami A, Eguchi K. Monitoring of therapeutic efficacy in a patient with RS(3)PE syndrome by serologic variables and radiographic methods. *Rheumatol Int* 2009; *Epub*.
 8. Fujikawa K, Kawakami A, Tanaka F, Iwamoto N, Tamai M, Eguchi K. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) regulates tumour necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (TRAIL)-mediated apoptosis of fibroblast-like synovial cells (FLS) by phosphorylation of Akt. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 952-957.
 9. Aramaki T, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Kawashiri S, Tamai M, Arima K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Nakashima M, Mizokami A, Furuyma M, Matsuoka N, Ueki Y, Ida H, Origuchi T, Aoyagi K, Eguchi K. Prediction of DAS28-CRP remission in patients with rheumatoid arthritis treated with tacrolimus at 6 months by baseline variables. *Mod Rheumatol* 2009; 19: 652-656.
 10. Fujikawa K, Kawakami A, Hayashi T, Iwamoto N, Kawashiri SY, Aramaki T, Ichinose K, Tamai M, Arima K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. Cutaneous vasculitis induced by TNF inhibitors: a report of three cases. *Mod Rheumatol* 2010; 20: 86-89.
 11. Kawashiri S, Kawakami A, Yamasaki S, Imazato T, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Kamachi M, Arima K, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Ueki Y, Eguchi K. Effects of anti interleukin-6 receptor antibody, Tocilizumab, on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis: a case-control study. *Rheumatol Int* 2009; *accepted*.
 12. Kawashiri S, Kawakami A, Imazato T, Ueki Y, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K. Decrement of serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in rheumatoid arthritis (RA) patients achieving remission after 6 months of etanercept treatment: Comparison with CRP, IgM-RF, MMP-3 and anti-CCP Ab. *Joint Bone Spine* 2009; *accepted*.
 13. 川上 純, 玉井慎美, 喜多潤子, 川尻真也, 岩本直樹, 江口勝美: Undifferentiated arthritis におけるアウトカム予測と治療法の決定. *リウマチ科* 2009; 42 (1); 60-64.
 14. 川上 純: 関節リウマチの寛解導入に関するマーカーの抽出に関する研究. 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. 関節リウマチの寛解導入療法体系化に関する研究 平成 20 年度総括・分担報告書 p50-57.

15. 玉井慎美, 川上 純, 藤川敬太, 有馬和彦, 山崎聡士, 荒牧俊幸, 折口智樹, 宇佐俊郎, 江口勝美:【臨床医学の展望 2009 診断および治療上の進歩】リウマチ (膠原病)・アレルギー学 1. RA (2) RA における画像診断. 日本医事新報 2009: 4425: 65-66.
 16. 川上 純, 玉井慎美, 岩本直樹, 川尻真也, 藤川敬太, 江口勝美:【関節リウマチ治療を目指す治療の新時代へ】治療に直結する病因・病態研究最前線 治療反応性と関連する予後因子. 最新医学 2009: 64 (5); 974-980.
 17. 川上 純, 玉井慎美, 川尻真也, 岩本直樹, 江口勝美:【内科医が診る関節リウマチ State of Art】診断に必要な知識とは? 内科医が知っておくべきポイント 早期診断に必要な検査とは? 内科 2009: 103 (4): 641-644.
 18. 川上 純, 玉井慎美, 喜多潤子, 川尻真也, 岩本直樹, 江口勝美:【膠原病・リウマチ性疾患のより深い理解を目指して】I. 診断を適確に下すために 1. 診断不明の関節炎を如何に診断するか 日内会誌 2009: 98; 2414-2420.
2. 学会発表
1. Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Arima K, Fujikawa K, Iwamoto N, Aoyagi K, Eguchi K. 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. 8th European League Against Rheumatism Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2007), 2007.6.13-6.16, Barcelona.
 2. Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Arima K, Fujikawa K, Iwamoto N, Kawashiri S, Iwanaga N, Izumi Y, Tanaka H, Aratake K, Kamachi M, Huang M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Eguchi K. Prognostic evaluation of undifferentiated arthritis (UA) at baseline through magnetic resonance imaging (MRI)-detection of early joint damages and serologic variables: Results from the prospective clinical study. American College of Rheumatology 71th Annual Scientific Meeting (ACR 2007), 2007.11.6-11.11, Boston.
 3. Tamai M, Kawakami A, Kawashiri S, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Ichinose K, Kamachi M, Arima K, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and genetic background as prognostic factors for the development of rheumatoid arthritis in patients with palindromic rheumatism. Annual European Congress of Rheumatology, 2008.6.11-14, Paris, France.
 4. Tamai M, Uetani M, Kawakami A, Fukushima A, Arima K, Fujikawa K, Iwamoto N, Kawashiri S, Aramaki T, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. Bone changes detected by plain MRI of both wrists and finger joints in early-stage rheumatoid arthritis accurately reflect the bone changes in GD-enhanced MRI. Annual European Congress of Rheumatology, 2008.6.11-14, Paris, France.
 5. Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Takao S, Arima K, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kawashiri S, Ichinose K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Eguchi K.

- A prediction rule for disease outcome in patients with undifferentiated arthritis using mri of wrists and finger joints and serologic autoantibodies. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2009, 2009.6. 10-13, Copenhagen, Denmark.
6. Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Arima K, Fujikawa K, Iwamoto N, Kawashiri S, Kita J, Okada A, Koga T, Aramaki T, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Aoyagi K, Eguchi K. A Prediction Rule for Disease Outcome in Patients with Undifferentiated Arthritis by MRI of the Wrists and Finger Joints and Serologic Autoantibodies: Second Report Regarding to the Utility of Plain MRI. ACR/ARHP Scientific Meeting, 2009.10.16-21, Philadelphia.
 7. Koga T, Migita K, Yamasaki S, Tamai M, Kawashiri S, Iwamoto N, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Kawakami A, Eguchi K. Serum Amyloid A Protein Stimulates Th17-Related Cytokines Production in Rheumatoid Synoviocytes. ACR/ARHP Scientific Meeting, 2009.10.16-21, Philadelphia.
 8. 川上 純, 岩本直樹, 後藤明子, 福田孝昭, 柴富和貴, 田中史子, 河部庸次郎, 中島宗敏, 溝上明成, 松岡直樹, 塚田敏昭, 宮下賜一郎, 右田清志, 峰 雅宣, 植木幸孝, 江口勝美: 多施設における関節リウマチに対するエタネルセプトの治療効果の検討. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
 9. 川上 純, 江口勝美: T細胞への介入療法. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2007.4.26-4.29, 横浜.
 10. 川上 純, 玉井慎美, 岩本直樹, 川尻真也, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 瀬邦弘, 蒲池誠, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 上谷雅孝, 青柳 潔, 江口勝美: 関節リウマチに進展する早期関節炎の特徴と治療. 第 22 回日本臨床リウマチ学会, 2007.11.30-12.1, 鹿児島.
 11. 川尻真也, 川上 純, 植木幸孝, 今里孝弘, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 江口勝美: 関節リウマチに対するエタネルセプトの血清 COMP 濃度への影響. 第 22 回日本臨床リウマチ学会, 2007.11.30-12.1, 鹿児島.
 12. 荒牧俊幸, 井田弘明, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 一瀬邦弘, 中村英樹, 川上 純, 折口智樹, 中島宗敏, 塚田敏昭, 松岡直樹, 植木幸孝, 福田孝昭, 江口勝美: 多施設における関節リウマチに対するタクロリムスの使用成績(第二報). 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第 17 回国際リウマチシンポジウム, 2008.4.20-4.23, 札幌.
 13. 岩本直樹, 川上 純, 後藤明子, 福田孝昭, 柴富和貴, 田中史子, 河部庸次郎, 中島宗敏, 溝上明成, 松岡直樹, 塚田敏昭, 宮下賜一郎, 右田清志, 峰 雅宣, 植木幸孝, 江口勝美: 関節リウマチに対するエタネルセプトの治療効果の検討: 併用抗リウマチ薬による層別化. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第 17 回国際リウマチシンポジウム, 2008.4.20-4.23, 札幌.
 14. 川尻真也, 川上 純, 岩本直樹, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 江口勝美: 関節リウマチにおけるケモカイン CCL20 と生物学的製剤. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第 17 回国際リウマチシンポジウム, 2008.4.20-4.23, 札幌.
 15. 川上 純, 玉井慎美, 藤川敬太, 岩本直樹, 川尻真也, 江口勝美: 抗 CCP 抗体と関節リウマチの診断・病態. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 第 17 回国

際リウマチシンポジウム，
2008.4.20-4.23，札幌。

16. 川上 純，玉井慎美，岩本直樹，川尻真也，藤川敬太，荒牧俊幸，一瀬邦弘，蒲池誠，中村英樹，井田弘明，折口智樹，有馬和彦，山崎聡士，上谷雅孝，青柳 潔，江口勝美：MRI 骨変化と自己抗体が陽性の UA に対する DMARDs 治療の評価。第 53 回 日本リウマチ学会総会・学術集会，2009.4.23-26，東京。
17. 川尻真也，川上 純，江口勝美。関節リウマチにおける末梢血 CD4+CD25+CD127low/- 制御性 T 細胞の検討。第 37 回 日本臨床免疫学会総会，2009.11.13-15，東京。一般口演
18. 岩本直樹，岡田覚丈，喜多潤子，古賀智裕，川尻真也，蒲池誠，玉井慎美，有馬和彦，山崎聡士，中村英樹，折口智樹，井田弘明，川上 純，上谷雅孝，江口勝美：関節リウマチにおける生物学的製剤投与前後の手関節 MRI の検討。第 37 回 日本臨床免疫学会総会，2009.11.13-15，

東京。一般口演

19. 川尻真也，岩本直樹，折口智樹，川上 純，江口勝美：当科の関節リウマチ診療における関節超音波検査の活用法。第 24 回 日本臨床リウマチ学会，2009.11.20-21，岩手。ワークショップ
20. 玉井慎美，川上 純，上谷雅孝，有馬和彦，喜多潤子，岡田覚丈，川尻真也，古賀智裕，岩本直樹，山崎聡士，中村英樹，井田弘明，折口智樹，青柳 潔，江口勝美：早期関節リウマチにおける抗 CCP 抗体価と骨破壊予測。第 24 回 日本臨床リウマチ学会，2009.11.20-21，岩手。

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

早期関節リウマチ患者における全身関節造影 MRI

研究分担者 渥美達也 北海道大学医学部 第二内科 講師
研究協力者 神島 保 北海道大学医学部 放射線科 講師

研究要旨

発症早期の関節リウマチ（RA）患者の造影 MRI を全身関節につき撮像し、1. 画質評価、2. 陽性関節の分布、3. 身体所見との一致状況、4. 疾患活動性との相関、5. 手関節所見と手以外の関節所見との比較、6. 環軸関節炎と重症度との関係につき検討した。臨床的に関節リウマチが疑われるが、単純写真で骨病変が確認できない患者に対し全身関節造影 MRI を施行、その後 2 年間の経過観察で 87 年分類基準を満たした 17 例（男女比 5 : 12、年齢中央値（範囲）65（38-77）歳、罹病期間中央値（範囲）3（1-6）月）を対象とした。画質は概ね良好で診察所見とよく一致した。17 症例 221 部位（環軸関節、両肩、両手首、両手指、両股、両膝、両足趾の一人当たり 13 部位）中、128 部位（57.9%）で関節炎陽性、一人当たりの罹患部位数の中央値は 8 部位であった。評価関節数に対する要請関節の割合は、環軸関節 35%、両肩 41%、両手首 82%、両手指 58%、両股 23%、両膝 79%、両足趾 85%であった。全身の MR 陽性関節数は手の滑膜病変定量値や MR 陽性関節数と相関があった。環軸関節病変を有する患者は手の骨病変進行があり、不良な予後を示唆すると考えられた。

A. 研究目的

造影 MRI は滑膜炎を客観的に描出することが可能であり、活動性の評価も可能とされている。発症早期の関節リウマチ（RA）患者の造影 MRI を全身関節につき撮像し、1. 画質評価、2. 陽性関節の分布、3. 身体所見との一致状況、4. 疾患活動性との相関、5. 手関節所見と手以外の関節所見との比較、6. 環軸関節炎と重症度との関係につき検討する。

B. 研究方法

臨床的に関節リウマチが疑われるが、単純写真で骨病変が確認できない患者に対し全身関節造影 MRI を施行、その後 2 年間の経過観察で 87 年分類基準を満たした 17 例（男女比 5 : 12、年齢中央値（範囲）65（38-77）歳、罹病期間中央値（範囲）3（1-6）月）を対象とした。MRI は造影剤投与後、環軸関節、両肩、両手、両股、両膝、足を順次撮像した。画質評価は増強効果の状況とアーチファクトの程

度に関し 0（不良）-3（良好）の 4 段階に分類評価した。陽性関節については環軸関節、両肩、両手、両股、両膝、足の各部位につき陽性関節の有無を検討した。両肘を除いた基本 26 関節につき個別関節の疼痛・腫脹所見と MR 所見を比較した。最後に、環軸関節炎と RAMRIS による手病変の重症度半定量評価との相関を検討した。

（倫理面への配慮）

倫理面や安全面への配慮として検査目的と MRI 撮像に関する危険性につき事前に患者に文書で説明、同意書にサインを得た上で検査を施行した。また、取得した画像や臨床的データなどの個人情報には当施設の規範に基づいて扱った。

C. 研究結果

全身関節の画質は手で中央値 3、手以外では中央値 4 であった。17 症例 221 部位（環

軸関節、両肩、両手首、両手指、両股、両膝、両足趾の一人当たり 13 部位) 中、128 部位 (57.9%) で関節炎陽性。一人当たりの罹患部位数の中央値は 8 部位。評価関節数に対する要請関節の割合は、環軸関節 35%、両肩 41%、両手首 82%、両手指 58%、両股 23%、両膝 79%、両足趾 85%、疼痛・腫脹関節数中央値 (範囲) は各々 2 (0-18)、3 (0-13) であった。MR 陽性関節と腫脹・疼痛関節部位は手及び手以外で一致した (カイ二乗検定、 $p < 0.0001$)。MR 所見と DAS28 には相関がなかった。手・手指関節の陽性関節数と手以外の陽性関節数、手・手指の滑膜炎半定量スコアと手以外の陽性関節数には正の相関があった (各々 $r = 0.55$ ($p < 0.05$), $r = 0.53$ ($p < 0.05$))。RAMRIS の骨病変スコア (平均 \pm SD) は、陽性者 ($n=6$) の 18.7 ± 17.2 に対して陰性者 ($n=11$) が 4.1 ± 3.9 で、統計学的有意差があった (independent t-test, $p = 0.0149$)。

D. 考察

MR 陽性関節全てが RA の滑膜炎を反映しているとは限らない。しかしながら、RA 患者に滑膜炎が指摘されれば、将来の関節破壊を見据えた管理を要する。手については RAMRIS に従って病変の半定量評価が可能であり、同一評価者による 2 回の測定的一致率は良好であった。肘関節が撮像されていないが、これが今回の検討の結論に影響を与えるものではない。

E. 結論

早期関節リウマチ患者の全身関節造影 MRI を検討した。画質は概ね良好で診察所見とよく一致した。全身の MR 陽性関節数は手の滑膜病変定量値や MR 陽性関節数と相関があった。環軸関節病変を有する患者は手の骨病変進行があり、不良な予後を示唆すると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 68 ; 1030-5, 2009
2. Horita T, Atsumi T, Yoshida N, Nakagawa H, Kataoka H, Yasuda S, and Koike T. STAT4 single nucleotide polymorphism, rs7574865 G/T, as a risk for antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* 68, 1366-7, 2009
3. Bohgaki T, Atsumi T, Bohgaki M, Furusaki A, Kondo M, Sato-Matsumura K, Abe R, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Amasaki Y, Nishio M, Sawada K, Shimizu H, Koike T. Immunological reconstitution after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis: relationship between clinical benefits and intensity of immunosuppression. *J Rheumatol* 36, 1240-8, 2009
4. Sakai Y, Atsumi T, Ieko M, Amengual O, Furukawa S, Furusaki A, Bohgaki M, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T. The effects of phosphatidylserine dependent antiprothrombin antibody on thrombin generation. *Arthritis Rheum* 60, 2457-67, 2009
5. Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Tada Y, Asami T, Ide S, Atsumi T, Kobashi G, Takahashi H. Cigarette smoking, STAT4 and TNFRSF1B polymorphisms, and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *J Rheumatol* 36, 2195-203, 2009
6. Nakagawa H, Yasuda S, Matsuura E, Kobayashi K, Ieko M, Kataoka H, Horita T, Atsumi T, Koike T. Nicked beta2-glycoprotein I binds angio-

statin4.5 (plasminogen kringle 1-5) and attenuates its anti-angiogenic property. Blood 114, 2553-9, 2009.

7. Shimane K, Kochi Y, Horita T, Ikari K, Amano H, Hirakata M, Okamoto A, Yamada R, Myouzen K, Suzuki A, Kubo M, Atsumi T, Koike T, Takasaki Y, Momohara S, Yamanaka H, Nakamura Y, Yamamoto K. The association of a non-synonymous SNP in the TNFAIP3 gene with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Japanese population. Arthritis Rheum (in press)
8. Fukae J, Kon Y, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Shimizu M, Tanimura K, Matsushashi M, Kamishima T, Atsumi T, Koike T. Change of Synovial Vascularity in Single Finger Joint assessed by Power Doppler sonography correlated

with radiographic change in Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheum (in press)

9. Kamishima T, Fujieda Y, Atsumi T, Mimura R, Koike T, Terae S, Shirato H Contrast-Enhanced Whole Body Joint MR Imaging in Patients with Unclassified Arthritis Developing Early Rheumatoid Arthritis in 2 Years: Feasibility Study and Correlation with MR Imaging Findings of the Hands. Am. J Roentgenol (in press)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

(竹内 勤)

[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
Suzuki K, Kameda H, Kondo K, Tanaka Y, <u>Takeuchi T</u>	Two cases of acute exacerbation of lupus manifestation after re-treatment with rituximab in phase I/II clinical trial for refractory systemic lupus erythematosus.	Rheumatology	48	198-199	2009
Suzuki K, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Sekiguchi H, Nishi E, Ogawa H, Tsuzaka K, <u>Takeuchi T</u>	Single Center Prospective Study for Efficacy and Safety of Tacrolimus in Rheumatoid Arthritis.	Rheumatology Int	29	431-436	2009
Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N, Amano K, Takeuchi T	Improvement of the HAQ score by infliximab treatment in patients with RA: its association with disease activity and joint destruction.	Mod Rheum	19	166-172	2009
Komano Y, Harigai M, Koike R, Sugiyama H, Ogawa J, Saito K, Sekiguchi N, Inoo M, Onishi I, Ohashi H, Amamoto F, Miyata M, Kageyama G, Imaizumi K, Tokuda H, Okochi Y, Tanaka Y, <u>Takeuchi T</u> , Miyasaka N	Pneumocystis pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: a retrospective review and case-control study of 21 patients.	Arthritis & Rheum	61	305-312	2009
Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, <u>Takeuchi T</u> , Azuma J	Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin (IL)-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study.	Ann Rheum Dis	68	1580-1584	2009
Sawada T, Inokuma S, Sato T, Ohtsuka T, Saeki Y, <u>Takeuchi T</u> , Matsuda T, Takemura T, Sagawa A	Leflunomide-induced interstitial lung disease: Prevalence and risk factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Rheumatology	48	1069-1072	2009

Takeuchi T, Miyasaka N, Inoue K, Abe T, Koike T	The Impact on Radiographic and Clinical Response of Infliximab Therapy Concomitant with Methotrexate in Patients with Rheumatoid Arthritis by the Trough Serum Level in the Dose Escalating Study: the RISING Study.	Mod Rheumatology	19	478-487	2009
Hashimoto J, Gamero P, van der Heijde, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Yoshikawa H, Nishimoto N	A combination of biochemical markers of cartilages and markers of cartilage and bone turnover, radiographic image and body mass index to predict progression of joint destruction in patients with rheumatoid Arthritis treated with Disease modifying Anti-Rheumatic Drugs.	Mod Rheum	19	273-282	2009
Tanino M, Matoba R, Nakamura S, Kameda H, Amano K, Okayama T, Nagasawa H, Suzuki K, Matsubara K, Takeuchi T	Prediction of efficacy of anti-TNF biologic agent, infliximab, for rheumatoid arthritis patients using a comprehensive transcriptome analysis of white blood cells.	Biochem Biophys Research Comm	387	261-265	2009
Koike T, Harigai M, Inokuma S, Inoue K, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Freundlich B, Suzukawa M	Post-marketing surveillance of the safety and efficacy of etanercept in Japan.	J Rheum	36	898-906	2009
Sato T, Inokuma S, Sagawa A, Matsuda T, Takemura T, Ohtsuka T, Saeki Y, Takeuchi T, Sawada T	Factors associated with fatal outcome of leflunomide-induced lung injury in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Rheumatology	48	1265-1268	2009
Ogawa H, Kameda H, Amano K, Takeuchi T	Efficacy and safety of cyclosporine A in patients with refractory systemic lupus erythematosus in a daily clinical practice.	Lupus	19	162-169	2010
Suzuki K, Tamaru J, Okuyama A, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Nishi, E, Yoshimoto K, Setoyama Y, Kaneko K, Osada H, Honda N, Yasaki Y, Itoyama S, Tsuzaka K, Takeuchi T	IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome manifesting as chronic symmetrical sclerosing dacryo-sialo-adenitis with subsequent secondary portal hypertension and remarkable IgG4-linked IL-4 elevation.	Rheumatology (in press)			

Suzuki K, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Takeii H, Nishi E, Okuyama A, Tsuzaka K, Takeuchi T	Single center prospective study of tacrolimus efficacy and safety in the treatment of various manifestations in systemic lupus erythematosus.	Rheumatology Int	29	431-6	2009
Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N, Amano K, Takeuchi T	Normalization of physical function by infliximab in RA patients: Factors associated with normal physical function.	Clin Exp Rheum (in press)			
Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, Nojima T, Miyasaka N, Koike T	Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis, RRR (remission induction by remicade in RA) study.	Ann Rheum Dis (in press)			
Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N, Amano K, Takeuchi T	Differences between the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) and the modified HAQ (mHAQ) score before and after infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis.	Mod Rheum (in press)			
Kameda H, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Takeuchi T, Japan Biological Agent Integrated Consortium (J-BASIC)	The comparison of efficacy and safety between continuation and discontinuation of methotrexate (MTX) at the commencement of etanercept in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy: 24-week results from the JESMR study.	Rheumatology (in press)			

(山本 一彦)

[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
Kochi Y, Suzuki A, Yamada R, <u>Yamamoto K</u>	Genetics of rheumatoid arthritis: underlying evidence of ethnic differences.	J Autoimmun.	32	158-62	2009
Okada Y, Yamada R, Suzuki A, Kochi Y, Shimane K, Myouzen K, Kubo M, Nakamura Y, <u>Yamamoto K</u>	Contribution of a haplotype in the HLA region to anti-cyclic citrullinated peptide antibody positivity in rheumatoid arthritis, independently of HLA-DRB1	Arthritis Rheum.	60	3582-90	2009

(西本 憲弘)

[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
西本憲弘	IL-6 阻害療法診療ガイドライン	臨床雑誌「内科」	4	669-673	2009
<u>Nishimoto N</u> , Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azumi J, Kishimoto T	Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy	Mod Rheumatol	19	14-19	2009
Fujiwara H, <u>Nishimoto N</u> , Hamano Y, Asanuma N, Miki S, Kasayama S, Suemura M	Masked early symptoms of pneumonia in patients with rheumatoid arthritis during tocilizumab treatment: report of two cases	Mod Rheumatol	19	64-68	2009
<u>Nishimoto N</u> , Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azumi J	Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study	Ann Rheum Dis	68	1580-1584	2009

(住田 孝之)

[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
Iwanami K, Matsumoto I, Tanaka Y, Inoue A, Minami R, Hayashi T, Goto D, Ito S, Nishimura Y, <u>Sumida T</u>	Altered peptide ligands inhibit glucose-6-phosphate isomerase (GPI) peptide-induced arthritis	Arthritis Res Ther (in press)			
Ito I, Kawasaki A, Ito S, Kondo S, Sugihara M, Horikoshi M, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Takasaki Y, Hashimoto H, Matsuta K, <u>Sumida T</u> , Tsuchiya, N,	Replication of association between FAM167A(C8orf13)-BLK region and rheumatoid arthritis in a Japanese population	Ann Rheum Dis (in press)			
Segawa S, Goto D, Yoshiga Y, Sugihara M, Hayashi T, Chino Y, Matsumoto I, Ito S, Ito S, <u>Sumida T</u>	Inhibition of TGF- β signaling attenuates IL-18 plus IL-2-induced interstitial lung disease	Clin Exp Immunol (in press)			
Wang Y, Ito S, Chino Y, Goto D, Matsumoto I, Murata H, Tsutsumi A, Uchida K, Usui J, Yamagata K, <u>Sumida T</u>	Analysis of cytokine balance in lupus nephritis by laser-microdissection	Clini Exp Immunol (in press)			
Inoue A, Matsumoto I, Tanaka Y, Iwanami K, Goto D, Ito S, <u>Sumida T</u>	Role of tumor necrosis factor- α -induced adipose-related protein in autoimmune arthritis	Arthritis Res Ther (in press)			
Tanaka-Watanabe Y, Matsumoto I, Iwamami K, Inoue A, Goto D, Ito S, Tsutsumi A, <u>Sumida T</u>	B cells have crucial role as autoantibody producers in arthritis mediated by glucose-6-phosphate isomerase	Clin Exp Immunol	155	285-294	2009
Ito I, Kawasaki A, Ito S, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Hom G, Graham RR, Takasaki Y, Hashimoto H, Ohashi J, Behrens TW, <u>Sumida T</u> , Tsuchiya N	Replication of the association between C8orf13-BLK region and systemic lupus erythematosus in a Japanese population	Arthritis Rheum	60	553-558	2009

Kawaguchi Y, Wakamatsu E, Matsumoto I, Nishimagi E, Kamatani N, Satoh T, Kuwana M, <u>Sumida T</u> , Hara M	Muscarinic-3 acetylcholine receptor autoantibody in patients with systemic sclerosis: contribution to severe gastrointestinal tract dysmotility	Ann Rheum Dis	68	710-714	2009
Suzuki T, Ito S, Handa S, Kose K, Okamoto Y, Minami M, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, <u>Sumida T</u>	A new low-field extremity magnetic resonance imaging and proposed compact MRI score: evaluation of anti-tumor necrosis factor biologics on rheumatoid arthritis	Mod Rheumatol	19	358-365	2009
Wakamatsu E, Matsumoto I, Yoshiga Y, Iwanami K, Tsuboi H, Hayashi T, Goto D, Ito S, <u>Sumida T</u>	Altered peptide ligands regulate type II collagen-induced arthritis in mice	Mod Rheumatol	19	366-371	2009
Segawa S, Goto D, Yoshiga Y, Hayashi T, Matsumoto I, Ito S, <u>Sumida T</u>	The decrement of soluble CD1d proteins affects the function of NKT cells in patients with rheumatoid arthritis	Int J Mol Med	24	481-486	2009
Horikoshi M, Ito S, Ishikawa M, Umeda N, Kondo Y, Tsuboi H, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, <u>Sumida T</u>	Efficacy of mizoribine pulse therapy in rheumatoid arthritis patients with reduced or insufficient response to infliximab	Mod Rheumatol	19	229-234	2009

(田中 良哉)

[書 籍]

発表者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
田中良哉	関節リウマチ	山口昭生	岩波書店	2009
		40歳からの女性の医学 関節リウマチ 新しい治療、正しい知識で克服する	東京	1-123
田中良哉	全身エリテマトーデス	山口 徹, 北原光夫, 福井次矢	医学書院	2009
		今日の治療方針 2009年版 —私はこう治療している	東京	608-610
田中良哉	生物学的製剤～抗サイトカイン 療法を中心に～	松島鋼次, 西脇徹	朝倉書店	2009
		炎症・再生医学辞典	東京	344-347
田中良哉	膠原病・リウマチ性疾患の薬物治 療免疫抑制薬、抗リウマチ薬、生 物学的製剤	小川聡	中山書店	2009
		内科学書	東京	151-154

[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
Suzuki K, Nakawaga H, Kameda H, Amano K, Kondo T, Itoyama S, <u>Tanaka Y</u> , Takeuchi T.	Severe acute thrombotic exacerbation in two cases with anti-phospholipid syndrome after retreatment with rituximab in phase I/II clinical trial for refractory systemic lupus erythematosus.	Rheumatology	48	198-199	2009
Komano Y, Harigai H, Koike R, Sugiyama H, Ogawa J, Saito K, Sekiguchi N, Inoo M, Onishi I, Ohashi H, Amamoto F, Miyata M, Ohtsubo H, Hiramatsu K, Iwamoto M, Minota S, Matsuoka N, Kageyama G, Imaizumi K, Tokuda H, Okochi Y, Kudo K, <u>Tanaka Y</u> , Takeuchi T, Miyasaka N.	Pneumocystis pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: a retrospective review and case-control study of 21 patients.	Arthritis Care Research	61	305-312	2009

Matsuura A, Tsukada J, Mizobe T, Higashi T, Mouri F, Tanikawa R, Yamauchi A, Hirashima M, <u>Tanaka Y.</u>	Intracellular galectin-9 activates inflammatory cytokines in monocytes.	Genes Cells	14	511-521	2009
Koike T, Harigai M, Inokuma S, Inoue, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, <u>Tanaka Y.</u> , Yamanaka H, Fujii K, Freundlich B, Suzukawa M	Post-marketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan	J Rheumatol	36	898-906	2009
Iwata S, Saito K, Yamaoka K, Tsujimura S, Nawata M, Suzuki K, Hanami K, <u>Tanaka Y.</u>	Effects of anti-TNF- α antibody infliximab in refractory entero-Beçet's disease.	Rheumatology	48	1012-1013	2009
Nakano K, Higashi T, Takagi R, Hashimoto K, <u>Tanaka Y.</u> , Matsushita S	Dopamine released by dendritic cells polarizes Th2 differentiation.	Int Immunol	21	645-654	2009
Tanikawa T, Okada Y, Tanikawa R, <u>Tanaka Y.</u>	Advanced glycation end products induce calcification of vascular smooth muscle cells through RAGE/p38 MAPK.	J Vascular Res	46	572-580	2009
Nakayamada S, Fujimoto T, Nonomura A, Saito K, Nakamura S, <u>Tanaka Y.</u>	Usefulness of initial histological features for stratifying Sjogren's syndrome	Rheumatology	48	1279-1282	2009
Hirose A, Tanikawa T, Mori H, Okada Y, <u>Tanaka Y.</u>	Advanced glycation end products increase endothelial permeability through RAGE/Rho signaling pathway.	FEBS Lett	584	61-66	2009
Suzuki K, Saito K, Tsujimura S, Nakayamada S, Yamaoka K, Sawamukai N, Iwata S, Nawata M, Nakano K, <u>Tanaka Y.</u>	A calcineurin inhibitor, tacrolimus overcomes treatment-unresponsiveness mediated by P-glycoprotein on lymphocytes in refractory rheumatoid arthritis.	J Rheumatol (in press)			
Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, <u>Tanaka Y.</u>	Etanercept overcomes P-glycoprotein-induced drug resistance in lymphocytes of patients with intractable rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol (in press)			

Ikenouchi-Sugita A, Yoshimura R, Kishi T, Umene-Nakano W, Katsuki A, Saito K, Iwata H, <u>Tanaka Y</u> , Nakamura J.	No association between BDNF Val66Met polymorphism and emergence of psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus patients.	World J Biol Psychiatry (in press)			
Sawamukai N, Yukawa s, Saito K, Nakayamada S, Kambayashi T, <u>Tanaka Y</u> .	Mast cell-derived tryptase inhibits apoptosis of human rheumatoid synovial fibroblasts via rho-mediated signaling.	Arthritis Rheum (in press)			
<u>Tanaka Y</u> , Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, Nojima T, Miyasaka N, Koike T.	Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis, RRR (remission induction by remicade in RA) study.	Ann Rheum Dis (in press)			
Choo Q-Y, Ho PC, <u>Tanaka Y</u> , Lin H-S.	Histone deacetylase inhibitors MS-275 and SAHA induced growth arrest and suppressed lipopolysaccharide-stimulated NF-kB p65 nuclear accumulation in human rheumatoid arthritis synovial fibroblastic E11 cells.	Rheumatology (in press)			

(山中 寿)

[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
Shidara K, Hoshi D, Inoue E, Yamada T, Nakajima A, Taniguchi A, Hara M, Momohara S, Kamatani N, <u>Yamanaka H</u> .	Incidence of and risk factors for interstitial pneumonia in patients with rheumatoid arthritis in a large Japanese observational cohort, IORRA.	Mod Rheumatol.	Epub ahead of print		2010
Nishimoto K, Kochi Y, Ikari K, Yamamoto K, Suzuki A, Shimane K, Nakamura Y, Yano K, Iikuni N, Tsukahara S, Kamatani N, Okamoto H, Kaneko H, Kawaguchi Y, Hara M, Toyama Y, Horiuchi T, Tao K, Yasutomo K, Hamada D, Yasui N, Inoue H, Itakura M, <u>Yamanaka H</u> , Momohara S.	Association study of TRAF1-C5 polymorphisms with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in Japanese.	Ann Rheum Dis.	69(2)	368-373	2009