

## 膠原病に併発した間質性肺炎に対するタクロリムスによる治療に関する研究

研究分担者 田中良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座 教授

研究協力者 齋藤和義 産業医科大学医学部第一内科学講座 准教授

研究協力者 中野和久、平田信太郎 産業医科大学医学部第一内科学講座 助教

**研究要旨** 膠原病諸疾患に併発する間質性肺炎はしばしば重篤で生命予後不良で、既存治療に抵抗性を示す。分担研究者らは、代表的な免疫抑制薬タクロリムスを膠原病に伴う間質性肺炎患者 50 症例に使用し、治療効果と有害事象を評価する事を目的として臨床研究を行った。疾患重症度と治療効果は、臨床症候、画像所見、動脈血酸素分圧 (SpO<sub>2</sub>) の 3 項目から構成されるアメリカ呼吸器学会(ATS)/ヨーロッパ呼吸器学会(ERS)の特発性肺線維症(IPF)の臨床的治療効果判定基準を用いて総合的に評価した。本研究は、所属機関の倫理委員会で承認を得て、患者からインフォームドコンセントを得て実施した。その結果、主要評価項目に関しては、6ヶ月後に 50 例中 19 例(38%)が改善、23 例(46%)が不変、8 例(16%)が悪化した。疾患別には有意差を認めなかったが、関節リウマチで改善、全身性硬化症では不変が多い傾向であった。副次的評価項目である HRCT スコアは 27 例中、改善 16 (59%)、不変 10(37%)、悪化 1(4%)で、実測値でも 1.88 ± 0.75 から 1.66 ± 0.69 へ有意に改善、疾患別では関節リウマチと全身性硬化症 で有意に改善した。主要評価項目の改善に及ぼす背景因子を単変量解析で解析したところ、乾性咳嗽、労作時呼吸困難、HRCT スコア高値、HRCT での線状影の 4 項目が抽出された。多変量解析では HRCT スコアが独立した全般的効果予測因子として抽出され、ROC 解析にて cut-off 値 2.387 にて全般的効果の有意差が確認された。血清学的指標では LDH は 252.3 ± 90.1 IU/l から 227.8 ± 74.4 IU/l、KL-6 は 1170 ± 943 U/ml から 942 ± 858 U/ml と低下した。副腎皮質コルチコイド投与量は 17.79 ± 17.62 から 10.29 ± 8.93 mg/day へ有意に減少した。重篤な有害事象としては、呼吸器感染症 5 例、腎機能障害 2 例、皮膚潰瘍 1 例、心嚢水貯留 1 例で、呼吸器感染症 5 例は、いずれも蜂巣肺を有する症例で生じた。皮膚筋炎・多発性筋炎では 3 例が呼吸器感染症を併発し死亡し、いずれも CADM の症例であった。以上、膠原病に伴う急性間質性肺炎 50 例に対してタクロリムスを投与し、臨床症候、HRCT スコア、SpO<sub>2</sub>を含む総合的客観的指標で評価し、半年後に約 4 割が「改善」を示し、その有効性が示された

### A. 研究目的

膠原病に併発する間質性肺炎はしばしば重篤で予後不良であり、既存治療に抵抗性を示すが、治療法は未確立である。本研究では、代表的な免疫抑制薬タクロリムスを膠原病に伴う間質性肺炎患者 50 症例に使用し、治療効果と有害事象を評価する事を目的とした。疾患重症度と治療効果は、臨床症候、画像所見、動脈血酸素分圧 (SpO<sub>2</sub>) の 3 項目から構成されるアメリカ呼吸器学会(ATS)/ヨーロッパ呼吸器学会(ERS)の特発性肺線維症(IPF)の臨床的治療効果判定基準を用いて総合的に評価した。

### B. 研究方法

臨床症候、及び、画像にて進行性間質性肺炎を合併した膠原病患者 50 例 [関節リウマチ 26, 皮膚筋炎・多

発性筋炎 8, 全身性硬化症 16] を対象に、タクロリムス 1.5-3mg で開始し、血中濃度を 5~20ng/ml に維持し得る用量を継続投与した。

主要評価項目は、6ヶ月後の ATS/ERS 全般的評価改善率とした。即ち、①臨床症候(呼吸困難、咳嗽など)、② HRCT スコア、③SpO<sub>2</sub>の変化(>4%)の 3 項目を評価し、2 項目以上で改善が見られた場合を「改善」と判定した。

HRCT は大動脈弓、気管分岐部、右横隔膜頭側 1cm の 3 レベルで点数化(0-3)した(Brantly, M. et al. Chest 2000; 0=normal CT, 1=mild disease (1-15 thickened interlobular septa per segment, 1-5 patches of reticulation, subpleural cysts, and pleural/parenchymal scars), 2=moderate disease (moderate reticulation, peribronchovascular thickening, traction bronchiectasis, tracheal retraction), 3=severe disease (areas of

parenchymal consolidation, diffuse areas of peri peribronchovascular thickening, traction bronchiectasis, and patches of reticulation)。

副次的評価項目は、6ヶ月後の同各コンポーネント、臨床検査値(KL6,LDH)、酸素吸入量、ステロイド服用量、有害事象件数とした。本研究は、当施設の倫理委員会の承認を受け文書でインフォームドコンセント取得して行われた。

#### (倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、所属機関の倫理委員会、或は、IRB で承認を得た研究に限定し、患者からインフォームドコンセントを得た上で、倫理委員会の規約を遵守し、所属機関の現有設備を用いて行った。患者の個人情報が入属機関外に漏洩せぬよう、試料や解析データは万全の安全システムをもって厳重に管理し、人権擁護に努めると共に、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益や危険性も被らない事を明確にした。

#### C. 研究結果

主要評価項目に関しては、6ヶ月後に50例中19例(38%)が改善、23例(46%)が不変、8例(16%)が悪化した。疾患別には、改善/不変/悪化はそれぞれ関節リウマチ26例中11/12/3例(42/46/12%)、皮膚筋炎・多発性筋炎8例中3/2/3例(38/25/38%)、全身性硬化症16例中5/9/2例(31/56/2%)で、疾患別の $\chi^2$ 検定では有意差を認めなかった( $p = 0.82$ )が、関節リウマチで改善、全身性硬化症では不変が多い傾向であった。

副次的評価項目であるHRCTスコアは27例中、改善16(59%)、不変10(37%)、悪化1(4%)で、実測値でも $1.88 \pm 0.75$ から $1.66 \pm 0.69$ へ有意に改善し( $p < 0.01$ )、疾患別では関節リウマチ( $p = 0.009$ )、全身性硬化症( $p = 0.04$ )と有意に改善した。

主要評価項目改善に及ぼす背景因子を単変量解析したところ、乾性咳嗽、労作時呼吸困難、HRCTスコア高値、HRCTでの線状影の4項目が抽出された。多変量解析ではHRCTスコアが独立した全般的効果予測因子として抽出され、ROC解析にてcut-off値2.387にて感度50.0%、特異度89.5%、尤度比4.75で、同値による層別にて $p = 0.0316$ で全般的効果の有意差が確認された。

血清学的指標ではLDHは $252.3 \pm 90.1$  IU/lから $227.8 \pm 74.4$  IU/l ( $P = 0.0235$ )、KL-6は $1170 \pm 943$  U/mlから $942 \pm 858$  U/ml ( $p = 0.0065$ )と低下した。副腎皮質コルチコイド投与量は $17.79 \pm 17.62$ から $10.29 \pm 8.93$  mg/dayへ有意( $p = 0.0004$ )に減少した。殊に、

関節リウマチと皮膚筋炎で有意な減量効果を認めた。なお、皮膚筋炎においては、他3疾患に比べ有意にSpO<sub>2</sub>低値で、有意に大量のglucocorticoid (GC)を要し、1例でステロイドパルス療法(mPSL1g)を施行した。

重篤な有害事象としては、呼吸器感染症5例(細菌性肺炎2例、ニューモシスチス肺炎2例、非結核性抗酸菌症1例)、腎機能障害2例、皮膚潰瘍1例、心嚢水貯留1例で、呼吸器感染症5例は、いずれも蜂巣肺を有する症例で生じた。皮膚筋炎・多発性筋炎では3例が呼吸器感染症を併発し死亡し、いずれもclinically amyopathic dermatomyositis (CADM)の症例であった。

#### D. 考察

膠原病に伴う間質性肺炎は、治療抵抗性で急速進行性であるが、タクロリムスは、関節リウマチ、皮膚筋炎・多発性筋炎、全身性硬化症に伴う急性間質性肺炎に対し、38%の症例でATP/ERSのIPF治療効果判定基準で「改善」を示した。タクロリムスは、関節リウマチ、全身性硬化症、皮膚筋炎・多発性筋炎の何れに伴う治療抵抗性間質性肺炎に対しても有効で、関節リウマチで改善率が高い傾向を示した。

また、間質性肺炎の治療評価では、単変量解析にて臨床症候とHRCTの有用性が抽出された。多変量解析でHRCT値が抽出され、治療前cut-off値2.387でタクロリムスの効果が予測できる可能性が示唆された。

本研究は、膠原病に伴う間質性肺炎に関して、治療有効性をグローバルな客観的指標で総合的に評価した初めての報告である。即ち、タクロリムスによる間質性肺炎の治療効果の評価には、臨床症候やHRCT所見の改善、必要酸素量やステロイド量の低下は、客観的指標としては重要であることが示された。また、HRCTスコアは、臨床症状、GC投与量、治療効果判定と良好に相関しており、胸部画像の定量的評価法として有用である可能性が示された。

一方、蜂巣肺を有する症例では呼吸器感染症の危険性が高く、投与には適正な予防投与を施行するなど慎重な導入を要する事が示唆された。特に、細菌性肺炎やニューモシスチス肺炎の併発が認められ、感染症の発症には十分な注意が必要で、ニューモシスチス肺炎に関してはHRCTにて蜂窩肺を認める症例には慎重投与を要すると同時に、原疾患の増悪時と同様の間質性肺炎像を呈することから、PCRによる早期診断システム、予防・治療法等を確立しておく必要が示された。

以上、タクロリムスは、既存の薬剤と異なる作用機序を介して病態の改善効果を示す可能性があり、IV-CYやステロイドパルス療法などの既存治療法に治療抵抗性

の症例にも有用で、今後の比較検討も必要である。今後、保険オーファン申請に向けて、多施設間試験を行い、有効性と安全性を実証する必要性が示された。

## E. 結論

膠原病に伴う急性間質性肺炎 50 例に対してタクロリムスを投与し、臨床症候、HRCT スコア、SpO<sub>2</sub>を含むグローバルな客観的指標で総合的に評価し、半年後に約 4 割が「改善」を示した。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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)
2. Sawamukai N, Yukawa s, Saito K, Nakayamada S, Kambayashi T, Tanaka Y. Mast cell-derived tryptase inhibits apoptosis of human rheumatoid synovial fibroblasts via rho-mediated signaling. *Arthritis Rheum* (in press)
3. Suzuki K, Saito K, Tsujimura S, Nakayamada S, Yamaoka K, Sawamukai N, Iwata S, Nawata M, Tanaka Y. A calcineurin inhibitor, tacrolimus overcomes treatment-unresponsiveness mediated by P-glycoprotein on lymphocytes in refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* (in press)
4. Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, Tanaka Y. Etanercept overcomes P-glycoprotein-induced drug resistance in lymphocytes of patients with intractable rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* (in press)
5. Ikenouchi-Sugita A, Yoshimura R, Kishi T, Umene-Nakano W, Katsuki A, Saito K, Iwata H, Tanaka Y, Nakamura J. No association between BDNF<sup>Val66Met</sup> polymorphism and emergence of psychiatric symptoms in systemic lupus erythematosus. *World J Biol Psychiatry* (in press)
6. Choo Q-Y, Ho PC, Tanaka Y, Lin H-S. Histone deacetylase inhibitors MS-275 and SAHA induced growth arrest and suppressed lipopolysaccharide-stimulated NF-κB p65 nuclear accumulation in human rheumatoid arthritis synovial fibroblastic E11 cells. *Rheumatology* (in press)
7. Suzuki K, Nakawaga H, Kameda H, Amano K, Kondo T, Itoyama S, Tanaka Y, 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* (2009) **48**, 198-199
8. 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, Tanaka Y, 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* (2009) **61**, 305-312
9. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Inoue, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Freundlich B, Suzukawa M. Post-marketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. *J Rheumatol* (2009) **36**, 898-906
10. Iwata S, Saito K, Yamaoka K, Tsujimura S, Nawata M, Suzuki K, Hanami K, Tanaka Y. Effects of anti-TNF-α antibody infliximab in refractory entero-Beçet's disease. *Rheumatology* (2009) **48**, 1012-1013
11. Nakano K, Higashi T, Takagi R, Hashimoto K, Tanaka Y, Matsushita S. Dopamine released by dendritic cells polarizes Th2 differentiation. *Int Immunol* (2009) **21**, 645-654
12. Nakayamada S, Fujimoto T, Nonomura A, Saito K, Nakamura S, Tanaka Y. Usefulness of initial histological features for stratifying Sjogren's syndrome responders to mizoribine therapy. *Rheumatology* (2009) **48**: 1279-82
13. Hirose A, Tanikawa T, Mori H, Okada Y, Tanaka Y. Advanced glycation end products increase endothelial permeability through RAGE/Rho signaling pathway. *FEBS Lett* (2009) **584**: 61-66
14. Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, Tanaka Y. Bolus infusion of human urinary trypsin inhibitor improves intractable interstitial pneumonia in patients with connective tissue diseases. *Rheumatology* (2008) **47**, 907-913

15. Tsujimura S, Saito K, Nawata M, Nakayamada S, Tanaka Y. Overcoming drug resistance induced by P-glycoprotein on lymphocytes in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (2008) **67**, 380-388
16. Tanaka Y, Takeuchi T, Inoue E, Saito K, Sekiguchi N, Sato E, Nawata M, Kameda H, Iwata S, Amano K, Yamanaka H. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: One-year clinical outcomes (RECONFIRM-2). *Mod Rheumatol* (2008) **18**: 146-152
17. Nakano K, Higashi T, Hashimoto K, Takagi R, Tanaka Y, Matsushida S. Antagonizing dopamine D1-like receptor inhibits Th17 cell differentiation: Preventive and therapeutic effects on experimental autoimmune encephalomyelitis. *Biochem Biophys Res Commun* (2008) **373**, 286-291
18. Takeuchi T, Tatsuki T, Nogami N, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, Harigai M, Ryu J, Inoue K, Kondo H, Inokuma S, Kamatani N, Ochi T, Koike T: Post-marketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5,000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (2008) **67**, 189-195
19. Nishida K, Okada Y, Nawata M, Saito K, Tanaka Y. Induction of hyperadiponectinemia following long-term treatment of patients with rheumatoid arthritis with infliximab (IFX), an anti-TNF-alpha antibody. *Endocrine J* (2008) **55**, 213-216
20. Tanikawa R, Okada Y, Nakano K, Tanikawa T, Hirashima M, Yamauchi A, Hosokawa R, Tanaka Y. Interaction of galectin-9 with lipid rafts induces osteoblast proliferation through the c-Src/ERK signaling pathway. *J Bone Miner Res* (2008) **23**, 278-86
21. Takizawa Y, Inokuma S, Tanaka Y, Saito K, Atsumi T, Hirakata M, Kameda H, Hirohata S, Kondo H, Kumagai S, Tanaka Y. Clinical characteristics of cytomegalovirus infection in rheumatic diseases: multicentre survey in a large patient population. *Rheumatology* (2008) **47**, 1373-137
22. Okada Y, Nawata M, Nakayamada S, Saito K, Tanaka Y. Commencing use of alendronate protects premenopausal women from bone loss and fracture associated with high-dose glucocorticoid therapy. *J Rheumatol* (2008) **35**, 2249-225
23. Nawata M, Saito K, Nakayamada S, Tanaka Y. Discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients in clinical remission. *Mod Rheumatol* (2008) **18**, 460-464
24. Takeuchi T, Yamanaka H, Inoue E, Nagasawa H, Nawata M, Ikari K, Saito K, Sekiguchi N, Sato E, Kameda H, Iwata S, Mochizuki T, Amano K, Tanaka Y. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: one-year outcome of joint destruction (RECONFIRM-2J). *Mod Rheumatol* (2008) **18**, 447-454
25. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Nishimoto N, Miyasaka N, Sumida T, Shima Y, Takada K, Matsumoto I, Saito K, Koike T. A multi-center phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* (2007) **17**, 191-197
26. Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, Imura Y, Fujii T, Nakayamada S, Tsujimura S, Nawata M, Iwata S, Azuma T, Mimori T, Tanaka Y. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis* (2007) **66**, 470-475
27. Nakayamada S, Saito K, Nakano K, Tanaka Y.  $\beta 1$  integrin transduces an activation signal in T cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* (2007) **56**, 1559-1568
28. Sawamukai N, Saito K, Yamaoka K, Nakayamada S, Ra C, Tanaka Y. Leflunomide inhibits PDK1/Akt pathway and induces apoptosis of human mast cells. *J Immunol* (2007) **179**: 6479-84
29. Nakano K, Okada Y, Saito K, Sawamukai N, Sasaguri Y, Kohro T, Wada Y, Kodama M, Tanaka Y. Rheumatoid synovial endothelial cells produce macrophage-colony stimulating factor leading to osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (2007) **46**, 597-603
30. Yamaoka K, Saito K, Nakayamada S, Yamamoto M, Tanaka Y. Clinical images: Takayasu's arteritis. *Arthritis Rheum* (2007) **56**, 2466

## 2. 学会発表

1. Y. Tanaka, T. Takeuchi, T. Mimori, N. Miyasaka, T. Koike. Discontinuation of infliximab therapy is possible after acquiring remission in patients with rheumatoid arthritis (RA): first report on RRR (remission induction by remicade in RA) study. The Annual European Congress of Rheumatology 2009, Copenhagen 平成 21 年 6 月
  2. Y. Tanaka, M. Suzuki, H. Nakamura, S. Toyozumi, S. H. Zwillich. The oral Jak inhibitor CP-690,550 in combination with methotrexate is efficacious, safe and well tolerated in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to MTX alone. The Annual European Congress of Rheumatology 2009, Copenhagen 平成 21 年 6 月
  3. Tanaka Y. Rheumatoid arthritis in the context of bone disease: a recent paradigm shift of the disease control. The 6<sup>th</sup> International Bone Biology Forum, Susono 平成 21 年 8 月
  4. Y. Tanaka, T. Takeuchi, T. Mimori, N. Miyasaka, T. Koike. Can infliximab discontinue after attaining remission in patients with RA?: An interim report on RRR (remission induction by remicade in RA) study. The 4<sup>th</sup> Asian Congress on Autoimmunity, Singapore 平成 21 年 9 月
  5. Y. Tanaka, T. Takeuchi, T. Mimori, N. Miyasaka, T. Koike. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis: an interim report on RRR (remission induction by remicade in RA) study. The 73<sup>rd</sup> National Meeting of American college of Rheumatology, Philadelphia 平成 21 年 10 月
  6. Tanaka Y., Yamamoto K, Takeuchi T, Nishimoto N, Miyasaka N, Sumida T, Sawada T, Kohsaka H, Matsumoto I, Saito K, Koike T. A 2 year-extended follow-up of the phase III trial of rituximab for treatment of refractory systemic lupus erythematosus. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2008, Paris 平成 20 年 6 月
  7. Nakano K, Saito K, Yamaoka K Sawamukai N, Tokunaga M, Nawata M, Iwata K, Suzuki K, Hanami K, Tanaka Y. Efficacy of a calcineurin-inhibitor tacrolimus on refractory interstitial pneumonitis complicated with connective tissue diseases. EULAR 2008, Paris 平成 20 年 6 月
  8. Tanaka Y., Tokunaga M, Nawata M, Iwata S, Nakano K, Yamaoka K, Mima T, Nishimoto N, Saito K. Different mechanisms are involved in different organ manifestation in SLE: learning from treatments with rituximab (anti-CD20) therapy. The 72<sup>nd</sup> National Meeting of American college of Rheumatology, San Francisco. 平成 20 年 10 月
  9. Tanaka Y., Takeuchi T, Mimori T, Miyasaka N, Koike T, Yamanaka H. Clinical and radiological remission of infliximab for RA patients in Japan. The 13<sup>th</sup> Asian Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR) Congress, Yokohama, 平成 20 年 9 月
  10. Tanaka Y., Nawata M, Iwata S, Yukawa S, Sawamukai N, Nakano K, Yamaoka K, Saito K. TNF inhibitors for elderly patients with rheumatoid arthritis. The 13<sup>th</sup> APLAR Congress, Yokohama, 平成 20 年 9 月
  11. Tanaka Y., Tokunaga T, Nawata M, Suzuki K, Iwata S, Yamaoka K, Nakayamada S, Saito K. Long-term Benefits of Rituximab (Anti-CD20) for Refractory Systemic Lupus Erythematosus. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2007, Barcelona 平成 19 年 6 月
  12. Tanaka Y., Tokunaga M, Nawata M, Suzuki K, Iwata S, Yamaoka K, Saito K. Long-term follow up of rituximab (anti-CD20) therapy for refractory systemic lupus erythematosus. The 71<sup>st</sup> National Meeting of American college of Rheumatology, Boston. 平成 19 年 11 月
- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）**
1. 特許取得
    - 1) Fas 抗原発現増強剤（特許出願番号：特開 2003-171282）
    - 2) Akt シグナル経路の活性化阻害を目的として使用するレフルノミド（特願 2005-81972）
  2. 実用新案登録なし

膠原病に合併する間質性肺炎の臨床像、病態、新規治療法に関する研究

研究分担者 曾根三郎 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部呼吸器・膠原病内科学分野 教授  
研究分担者 西岡安彦 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部呼吸器・膠原病内科学分野 准教授

研究要旨 膠原病に合併する間質性肺炎の臨床像、病態、新規治療法に関する検討を行った。臨床像に関しては治療抵抗性の間質性肺炎を合併することがある多発性筋炎/皮膚筋炎患者について検討を行った。線維化の病態に関する検討としては、血小板由来増殖因子(PDGF)のレセプターに対する抗体を膠原病患者の血清を用いて検討した。また、新規治療法にかんしてはFTY720を用いて、マウスにおける抗線維化作用を検討した。

A. 研究目的

a) 多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)患者の筋病変および間質性肺炎(IP)に対してはステロイド薬および免疫抑制薬を中心とした加療が行われているが、IPに対する免疫抑制薬の適応基準に関してのエビデンスは少ない。そこで、当科におけるこれまでのPM/DMに対する治療薬の選択と治療効果や予後との関係を調査研究し、tacrolimusなどの新規治療薬の治療戦略における位置づけについて検討した。

b) 血小板由来増殖因子(platelet-derived growth factor: PDGF)は線維芽細胞に対して強力な増殖活性を有し、間質性肺炎の線維化のメカニズムに関与していることが注目されている。

我々はこれまでにPDGFのレセプター阻害薬であるイマチニブの肺線維症における抗線維化効果の検討を行い、肺線維症の治療ターゲットとしてPDGFが有力な候補となることを示した。

一方、Baroniらは、強皮症(systemic sclerosis: SS)患者血清中にはPDGF受容体に対する刺激抗体が存在し、線維化形成の原因になっている可能性を報告している(N Engl J Med: 2006)。

本研究では膠原病関連間質性肺炎患者において、PDGFのみならず肺線維症に関与する増殖因子のレセプター刺激抗体の有無と肺線維化との関連を検討することを目的とする。

c) 膠原病に合併する間質性肺炎・肺線維症は重要な予後規定因子である。現在、膠原病合併肺線維症に対しては、ステロイドに加えて免疫抑制剤の併用治療が行われることが多い。従って、肺線維症治療に使用する免疫抑制薬の開発は重要な検討課題である。

一方、新規免疫抑制薬FTY720はスフィンゴシン-1-リン酸受容体(S1PR)に結合してリンパ球浸潤を抑え免疫抑制効果を示す薬剤であり、同種移植モデルや自己免疫性脳脊髄炎、関節炎などの自己免疫疾患モデルにおいて免疫抑制作用を有することが報告されている。また、海外で実施された再発多発性硬化症患者を対象とした臨床第Ⅱ相試験において既存薬より優れた効果が報告され、本邦でも多発性硬化症を対象に臨床試験が進行している。

今回、我々は新規免疫抑制薬FTY720の肺線維症に及ぼす効果をマウスモデルにて検討した。

B. 研究方法

a) 2000年8月から2006年12月までに当科で加療が開始され、6ヵ月以上経過が追えたPM/DM患者23例と対象とした。PM患者9例(女性7例)、DM患者14例(女性10例)で、平均年齢54歳であった。IPの診断はHRCT所見、PaO<sub>2</sub>値、肺機能検査にて行った。HRCT所見によりusual interstitial pneumonia(UIP)、nonspecific interstitial pneumonia(NSIP)、organizing pneumonia(OP)およびdiffuse alveolar damage(DAD)を

ターンに分類した。

b) 健常人 10 例 (男性/女性(M/F): 4/6 例)を対象に、SSc 10 例 (M/F : 2/8 例)、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) 10 例 (M/F : 1/9)、多発性筋炎/皮膚筋炎 (polymyositis/dermatomyositis PM/DM) 11 例 (M/F : 2/9 例)、特発性間質性肺炎患者のなかで外科的肺生検にて組織診断を行った nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) 8 例 (M/F : 5/3)、IPF 15 例 (M/F : 11/4 例)の血清を用い抗増殖因子受容体抗体の有無を検討した。

可溶性 PDGFR $\alpha$  蛋白および可溶性 TGF- $\beta$  受容体 II (TGF- $\beta$  R II) 蛋白を固相化した ELISA 法にて抗 PDGF 受容体抗体および抗 TGF- $\beta$  R II 抗体の有無を検討した。OD405nm で測定し、計測値を健常人の平均値で割った値を OD index とし、ODindex がコントロールの 2SD 以上を陽性とした。ODindex と患者血清の KL-6 値, SP-D 値との相関の有無を検討した。

また可溶性 PDGFR $\alpha$  蛋白に対して血清で免疫沈降を行い、ヤギ抗ヒト PDGF 受容体 $\alpha$  抗体を用いた Western Blotting 法による可溶性 PDGFR $\alpha$  蛋白の検出により抗 PDGF 受容体抗体の有無を検討した。

c) 6 週齢の C57BL/6 マウスに、浸透圧ポンプを用いてブレオマイシン(BLM)125mg/kg を持続皮下投与することで、肺線維症モデルマウスを作成した。FTY720 は 0.1mg あるいは 1mg/kg/day を週 3 回腹腔内に投与した。28 日目にマウスを sacrifice し、病理組織学的検討および肺コラーゲン含量の定量により、肺線維症を評価した。病理組織学的な肺線維症の評価には、Ashcroft score を用いた。また、C57BL/6 マウス肺から樹立した線維芽細胞株を用いて、PDGF-BB 刺激による増殖に対する抑制作用を、H<sup>3</sup>thymidine incorporation assay により検討した。さらに Western blotting により $\alpha$ -smooth muscle actin (SMA)の発現を検討することで、肺線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化に及ぼす効果を検討した。

(倫理面への配慮)

膠原病患者、特発性間質性肺炎患者における抗増殖因子レセプター抗体の測定において患者検体を使用することから、学内倫理委員会において本研究課題について承認を得た後、研究を進めた。

マウスを用いた実験は、徳島大学動物実験施設の SPF 環境下で、学内マニュアルに従って行った。

### C. 研究結果

a) IP の合併は 74%にみられた、PM 患者 (56%)より DM 患者 (86%)に IP 合併の頻度は高かった。HRCT パターンでみた組織型は NSIP が最も多く (65%)、次いで UIP (24%)であった。治療前の血清 KL-6 値は NSIP 患者よりも UIP 患者の方が高値であった。経口プレドニゾン (PSL) は PM/DM 患者 22 例 (91%)に投与された。メチルプレドニゾン (mPSL) パルス療法は 7 例 (29%)に施行され、PM 患者 (14%)に比べ DM 患者 (50%)に施行例は多かった。また、mPSL 施行例は未施行例に比べ有意に年齢の若い症例が多かった。シクロスポリン A (CsA) は PM/DM 患者の 10 例 (42%)に使用され、DM 患者 (57%)が PM 患者 (22%)より投与症例が多かった。時期別に見ると、mPSL パルス療法は 2004 年 4 月以前では 18%、2004 年 4 月以降では 42%、また CsA も 2004 年 4 月以前では 27%、2004 年 4 月以降では 58%と mPSL パルス、CsA ともに最近の症例での使用頻度が高くなっていった。悪性腫瘍の合併は 3 例ですべて DM 症例であり、その内訳は乳癌、上咽頭癌、胃癌 1 例ずつであった。重症感染症は 6 例にみられた。ニューモシスティス肺炎 1 例、細菌性肺炎 3 例、真菌感染 1 例、粟粒結核 1 例であった。治療開始から重症感染症発症発症までの期間の平均は 15 ヶ月であった。死亡例は 2 例で、一例は IP の急性増悪、もう一例は粟粒結核で、ともに DM 症例であった。

治療中の IP の再燃は 3 例 (13%)にみられた。1 例は PM 症例であり、PSL 7.5mg/日投与時にみられた。2 例は DM 症例であり、それぞれ PSL 7mg、9mg/日投与時にみられた。

b) 抗 PDGF 受容体抗体に関しては、ELISA 法では SSc: 60% (6/10 例)、SLE: 40% (4/10 例)、PM/DM: 27% (3/11 例)、NSIP: 37.5% (3/8)、IPF: 20% (3/15 例)で抗体価の上昇を認めた。(Figure 1)

ELISA 法にて陽性であった患者血清を用いて Western blotting を施行したところ、SSc、PM/DM、IPF 患者では可溶性 PDGFR $\alpha$  蛋白が強く検出され抗 PDGF 受容体抗体の存在が示唆されたが、SLE では健常人と同程度

であった。(Figure 2)

一方、抗 TGF- $\beta$  R II 抗体に関しては、ELISA 法にて SSc:60% (6/10 例)、SLE:40% (4/10 例)、PM/DM:0% (0/6 例)、IPF:0.83% (1/12 例) で抗体価の上昇を認めた。(Figure 3)

SSc 患者における抗 PDGF 受容体抗体と抗 TGF- $\beta$  R II 抗体には相関関係が認められた。(r=0.86, P<0.05)

SSc 患者において、KL-6、SP-D の上昇と抗 PDGF 受容体抗体および抗 TGF- $\beta$  R II 抗体における ELISA 法での ODindex 上昇との相関はみられなかった。

c) FTY720 は濃度依存性に PDGF-BB 刺激による細胞増殖に対しては抑制効果を示した。(Figure 4)しかしながら、TGF $\beta$  刺激と同様に  $\alpha$  SMA については濃度依存性に発現増強効果を認め、筋線維芽細胞への分化を促進した。一方、FTY720 単独投与では線維化は認められなかったが、BLM 誘発肺線維症に対して FTY720 の投与は、用量依存性に肺線維症を増悪させた。(Figure 5) また、病理組織学的な肺線維症の評価である Ashcroft score、肺コラーゲン含量の定量的検討においても、FTY720 は有意に線維化を増悪させた。(Figure 6)

#### D. 考察

a) 当科の PM/DM 患者に IP 合併例の割合が高かったのは当科が呼吸器内科も併設しているという要素が関係していると考えられた。今回の検討で IP に対する治療成績が比較的良好であった結果に関しては HRCT 所見からみた組織型で NSIP パターンが多かったことがその要因の一つと推測された。最近の症例で mPSL パルス療法併用、あるいは CsA 併用患者が多くみられていたことから、最近の PM/DM 治療にはより強い免疫抑制療法が行われる傾向にあることが示された。PSL 単独、あるいは mPSL、CsA 併用により PM/DM の IP に対する短期治療効果はみられたが、13% の症例に IP の再燃がみられた。悪性腫瘍の合併と死亡例はすべて DM 症例であり、従来の報告と同様に PM 症例に比べて DM 症例で予後の悪い結果であった。最近、mPSL パルス療法や CsA などの免疫抑制薬の併用症例が増加していることから、感染症の予防と早期診断、早期治療の重要性は今後さらに高まるものと思われる。

b) SSc、SLE、PM/DM、IPF 患者血清中に抗 PDGF 受容体抗体が検出された。また SSc、SLE 患者血清中に抗 TGF- $\beta$  R II 抗体が検出された。

SSc 患者において PDGFR を刺激する血清自己抗体があり、内因性 PDGFR を認識し、チロシンリン酸化と ROS の蓄積を促しコラーゲン遺伝子の発現と筋線維芽細胞の表現型の変換を促進し強皮症の発症に対する病因的役割があることが強く示唆されると報告されている<sup>3)</sup>。さらには chronic graft-versus-host disease (GVHD) においても抗 PDGF 受容体抗体の発現がみられ、病因に関与している可能性が示唆されている<sup>4)</sup>。これらのことから様々な線維化をきたす疾患において PDGF やその他の増殖因子受容体に対する自己抗体が発現し病因に関与している可能性がある。

c) スフィンゴシン-1-リン酸(S1P)はリンパ組織内のTリンパ球上のS1P受容体に結合し、リンパ組織からのリンパ球の移出を促進する。S1P受容体調整薬であるFTY720は天然マイリオシンの構造変換によって得られた化合物で、生体内ではスフィンゴシンキナーゼによりFTY720リン酸(FTY720-P)に変換される。FTY720はリンパ球上のS1P受容体にアゴニストとして作用し、S1P受容体の内在化を誘導する。その結果、二次リンパ組織からの移出が阻害され、循環Tリンパ球を減少させることにより免疫抑制作用を発揮する。

スフィンゴシン-1-リン酸(S1P)はPDGFと共に肝細胞の線維化を促進するが、FTY720がこの線維化を抑制するとの報告がある。今回我々は、膠原病に合併する間質性肺炎・肺線維症に対する新たな免疫抑制剤として、FTY720に注目し検討を行った。

今回の検討では肺線維症に対する新規免疫抑制薬FTY720は、肺線維症を増悪させる可能性が示唆された。その増悪メカニズムとして、肺線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化促進作用が重要な役割を果たしていると考えられる。FTY720は線維芽細胞の増殖に対して抑制効果を示したものの、in vivoでは最終的に肺線維症を増悪させたことから、肺線維症に対する薬剤の効果を検討する場合、線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化に対する効果の検討がより重要である可能性が示唆された。一方、スフィンゴシン-1-リン酸を介する経路は、



抗線維化療法の新たな標的経路となる可能性が考えられた。

## E. 結論

a) 今回の検討および他の報告からも近年PM/DMのIPに対するCsAを含めた免疫抑制薬の使用頻度は高まっている。今後はそれらの長期有用性に関する検討を行い、tacrolimusといった新規治療薬のPM/DM治療薬としての位置づけについての検討が必要である。

b) 今回の我々の結果から膠原病関連間質性肺炎ならびに特発性間質性肺炎においてPDGFやTGF- $\beta$ などの増殖因子の受容体を刺激する自己抗体が存在し肺の線維化を引き起こしている可能性が示唆された。今後の課題として、さらなる症例を集積し、肺線維症の程度と自己抗体の相関関係の検討、また検出された抗増殖因子受容体抗体が受容体刺激抗体としての機能を有しているかどうかの検討が必要である。

膠原病患者における抗増殖因子受容体抗体の出現と間質性肺炎の合併の関連の有無について、IPF患者における抗増殖因子受容体抗体の出現と臨床的特徴について、さらに idiopathic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)における抗増殖因子受容体抗体の出現の有無についても検討する予定である。

c) FTY720は、マウスブレオマイシン肺線維症に対して増悪作用を示した。臨床的には肺線維症合併症例に対する使用に際して注意が必要である可能性を示唆するとともに、スフィンゴシン-1リン酸を介する経路が肺線維症に対して強力な調節作用を有していることを示しており、その経路の阻害は新たな治療アプローチの標的となる可能性が示唆される。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Kishuku M, Nishioka Y, Abe S, Kishi J, Ogino H, Aono Y, Azuma M, Kinoshita K, Rentsenkhand B, Makino H, Ranjan P, Minakuchi K, Sone S. Expression of Soluble Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1 in Human Monocyte-Derived Mature

Dendritic Cells Contributes to Their Antiangiogenic Property. *J Immunol* 15: 8176-8185, 2009.

2) Lkhagvaa B., Tani K., Sato K., Toyoda Y., Suzuka C., Sone S, Bestatin, an inhibitor for aminopeptidases, modulates the production of cytokines and chemokines by activated monocytes and macrophages. *Cytokine* 2008;44:386-91

3) Azuma, M., Nishioka, Y., Aono, Y., Inayama, M., Makino, H., Kishi, J., Shono, M., Kinoshita, K., Uehara, H., Ogushi, F., Izumi, K., and Sone, S. Role of alpha1-acid glycoprotein in therapeutic antifibrotic effects of imatinib with macrolides in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 176(12):1243-1250, 2007.

3)西岡安彦、岸 潤、曾根三郎. 間質性肺炎に対する新治療. *呼吸*. 26(4): 329-337, 2007.

4)西岡安彦、青野純典、岸 潤、東 桃代. 線維化病変に対するイマチニブの効果. *血液・腫瘍科* 59:181-188, 2009.

5)西岡安彦. 肺線維症に対する分子生物学的アプローチ. *呼吸と循環* 58:179-187, 2010.

### 2. 学会発表

1) 西岡安彦、青野純典、東 桃代、曾根三郎 呼吸器学トランスレーショナルリサーチにむけた疾患モデルの意義と限界 肺線維症 第47回日本呼吸器学会総会シンポジウム6 2007年5月

2) Azuma M, Nishioka Y, Rentsenkhand B, Sone S. CCN6/WISP-3 stimulates the growth of lung fibroblasts via integrin beta1. 103th American thoracic society. 2007 May.

3) Aono Y, Nishioka Y, Kishi J, Azuma M, Makino H, Kinoshita K, Sone S. Human fibrocytes express PDGF receptor and migrate in response to PDGF. 103th American thoracic society. 2007 May.

4) Kinoshita K, Nishioka Y, Aono Y, Kishi J, Azuma M, Kataoka M, Rentsenkhand B, Sone S. Notch signal regulates the proliferation of lung fibroblasts. 103th American thoracic society (ATS) (Toronto, Canada). 2008 May

5) Aono Y, Nishioka Y, Azuma M, Sone S. Imatinib

reduces the migration of fibrocytes into the lungs in murine model of bleomycin induced pulmonary fibrosis. 103th American thoracic society (ATS) (Toronto, Canada) 2008 May

6) Nishioka Y. Growth factors and growth factor receptors in IPF: Implication for the novel therapy. 14th congress of the APSR (Asian Pacific Society of Respirology). Symposium 17. Interstitial lung disease. 2009年11月17日 (Seoul, Korea).

7) Kishi M, Nishioka Y, Aono Y, Azuma M, Batmunkh R, El-Morshedy R, Makino H, Kinoshita K, Sone S. Antifibrotic effects of APA5 and APB5, blocking antibodies specific for PDGF receptors on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. 14th congress of the APSR (Asian pacific society of respirology). 2009年11月16日 (Seoul, Korea).

8) 西岡安彦、青野純典、東 桃代、曽根三郎. 肺線維症. 第47回日本呼吸器学会学術講演会. シンポジウム6-呼吸器学トランスレーショナルリサーチにむけた疾患モデルの意義と限界). 2007年5月12日(東京)

9) 西岡安彦、青野純典、東 桃代、木下勝弘、片岡昌美、曽根三郎. 骨髄由来 fibrocyte と PDGF シグナル. 第48回日本呼吸器学会学術講演会. シンポジウム4-社会のニーズに応える呼吸器学の展開-肺損傷から線維化へのパラダイムとその制御-2008年6月15日(神戸)

#### H. 知的財産権の出願・登録

なし

抗PDGF受体 $\alpha$ 抗体

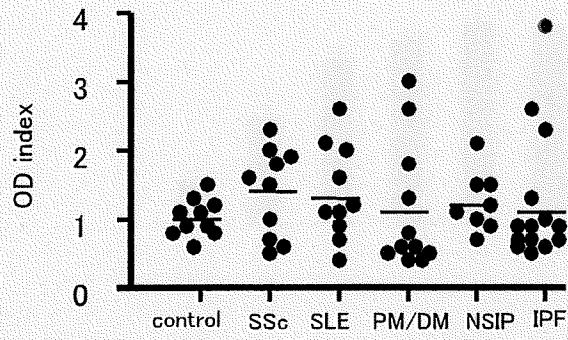


Figure 1

抗PDGF受体抗体 (Western blotting)

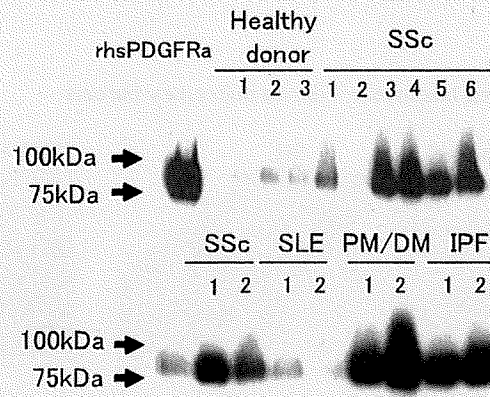


Figure 2

抗TGF $\beta$ RII抗体

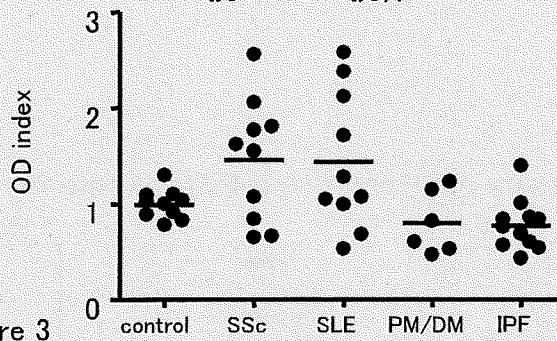


Figure 3

FTY720 inhibit the proliferation of lung fibroblasts in response to PDGF

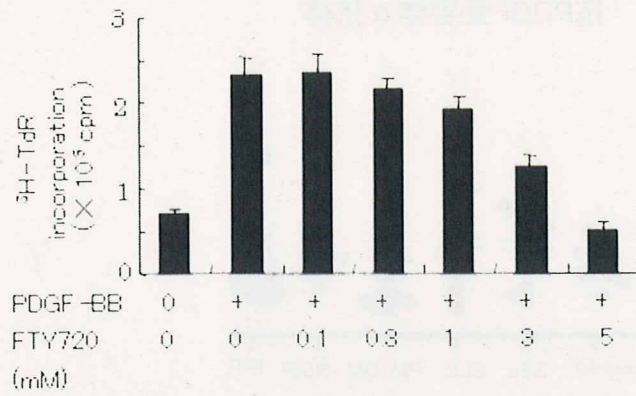


Figure4

FTY720 exacerbates bleomycin-induced pulmonary fibrosis

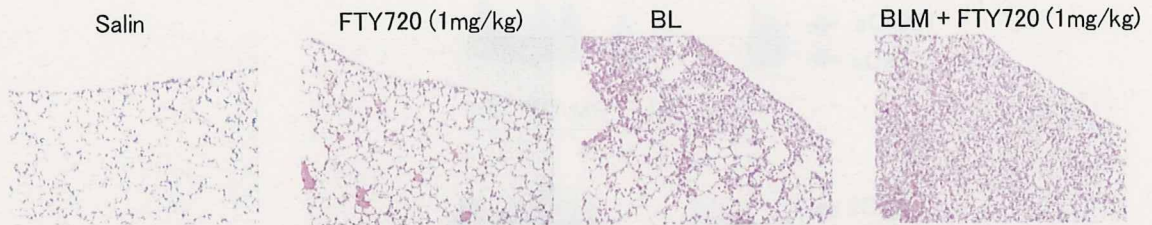


Figure5

Quantitative analysis of the effects of FTY720 on BLM-induced pulmonary fibrosis

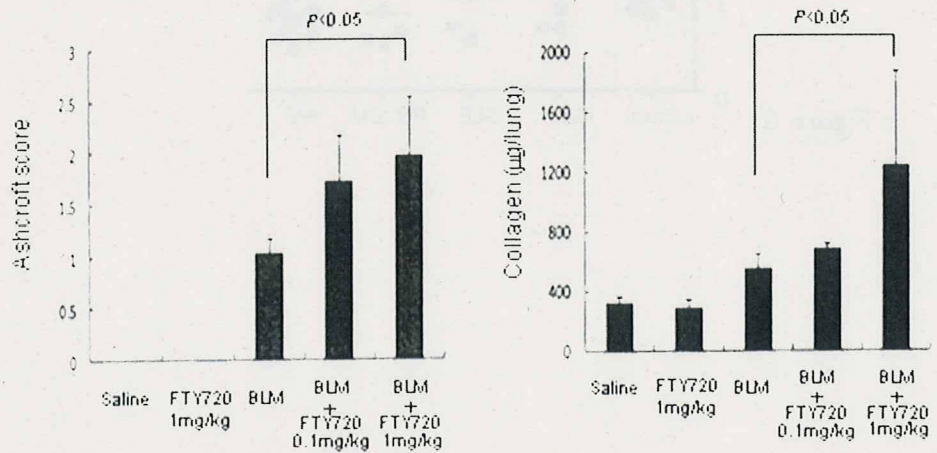


Figure 6

#### 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（平成19年度～平成21年度）

研究分担者氏名： 宮坂信之

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
1	Takada K, Kishi J, <u>Miyasaka N</u>	Step-up versus primary intensive approach to the treatment of interstitial pneumonia associated with dermatomyositis / polymyositis: a retrospective study.	Mod. Rheumatol.	17	123-130	2007
2	Kubota T, Nii T, Nanki T, Kohsaka H, Harigai M, Komano Y, Sugihara T, Nonomura Y, Hirose W, Nagasaka K, Sakurai T, <u>Miyasaka N</u>	Anti-TNF therapy dose not diminish the immune response to influenza vaccine in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Mod. Rheumatol.	17	531-533	2007
3	Harigai M, Koike R, <u>Miyasaka N</u> ; Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy (PAT) Study Group	Pneumocystis pneumonia associated with infliximab in Japan.	New Engl. J. Med.	357 (18)	1874-1876	2007
4	Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, <u>Miyasaka N</u>	Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis.	Mod. Rheumatol.	17(6)	451-458	2007
5	Mizoguchi F, Nanki T, Takada K, <u>Miyasaka N</u>	Recurrent pulmonary embolism due to intracardiac thrombi in systemic sclerosis.	Clin. Exp. Rheum.	26	157	2008
6	越智小枝, 窪田哲朗, 杉原毅彦, 小川純, 駒野有希子, 野々村美紀, 宮坂信之	関節リウマチに伴う急速進行性間質性肺炎及び多発肺嚢胞の治療中に縦隔気腫を合併し、tacrolimusが有効であった1例.	Jpn. J. Clin. Immunol.	31(1)	62-67	2008
7	Komano Y, Harigai M, Koike R, Sugiyama H, Ogawa J, Saito K, Sakiguchi M, Inoue M, Ohashi T, Onishi H, Asamoto F, Miyata M, Ohtsubo H, Hiratsuka K, Iwanoto M, Minota S, Matsuoka N, Kageyama C, Iwasaki K, Tokuda H, Okochi Y, Noto K, Tanaka Y, Takeuchi T, <u>Miyasaka N</u>	Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: a retrospective review and case-control study of 21 patients.	Arthritis & Rheum.	61(3)	305-312	2009
8	Nii T, Kubota T, Nanki T, Komano Y, Harigai M, Kohsaka H, Hirose W, Nagasaka K, Sakurai T, <u>Miyasaka N</u>	Reevaluation of antibody titers 1 year after influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving TNF blockers.	Mod. Rheumatol.	19	216-218	2009
9	Kishi J, Nanki T, Watanabe K, Takamura A, <u>Miyasaka N</u>	A case of rituximab-induced interstitial pneumonitis observed in systemic lupus erythematosus.	Rheumatol.	48	447-448	2009
10	Koike R, Harigai M, Atsumis T, Amano K, Kawai S, Saito K, Saito T, Yamamura M, Matsubara T, <u>Miyasaka N</u>	Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis.	Mod. Rheumatol.	19	351-357	2009
11	Nishimoto N, <u>Miyasaka N</u> , Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma 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
12						
13						
14						
15						
16						

## 研究成果の刊行に関する一覧表（平成19年度～平成21年度）

研究分担者氏名： 針谷正祥

書籍

著者氏名	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
1 針谷正祥	多発性筋炎・皮膚筋炎	泉 孝英	日経メディカル開発	2007
		今日の診療のために ーガイドライン外来診療2007 東京女子医科大学附属膠原病 リウマチ痛風センター編 膠原病・リウマチ診療 (改訂第2版 FBMを活かす)	東京	440-442
2 針谷正祥	多発性筋炎・皮膚筋炎		Medical View 社	2007
			東京	136-147
3 針谷正祥	感染症。(PART.4 リウマチ・ 膠原病の合併症)	竹内 勤	日本評論社	2008
		からだの科学 リウマチ・膠原病のすべて	東京	144-147
4 針谷正祥	ステロイド剤と他剤との相互作用 とは？	宮坂信之	医薬ジャーナル社	2008
		正しいステロイド剤の使い方 (L.内用剤編)改訂版	東京	34-38
5 針谷正祥	生物学的製剤の適応と副作用	宮坂信之	永井書店	2009
		よくわかる関節リウマチの すべて	大阪市	186-201
6 針谷正祥	高齢者・小児・妊婦での使い方	川合眞一	文光堂	2009
		研修医のためのステロイドの 使い方のコツ	東京都	70-79
7 針谷正祥	生物学的製剤で副作用が起こっ たら？	宮坂信之	医薬ジャーナル社	2009
		正しい生物学的製剤の使い方 (関節リウマチ)	大阪市	53-61
8				
9				
10				
11				
12				
13				

研究成果の刊行に関する一覧表（平成19年度～平成21年度）

研究分担者氏名： 針谷正祥

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
1	Komano Y, Harigai M, Koike R, Sugiyama H, Ogawa J, Saito K, Sawaguchi H, Inoue M, Onishi T, Onishi H, Asamoto F, Miyata M, Ohtsubo H, Hirayama K, Tanamoto M, Minota S, Matsuoka H, Kasayama G, Imazumi K, Tokuda H, Okochi Y, Kudo K, Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka M.	Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: A retrospective review and case-control study of 21 patients	Arthritis Rheum	61(3)	305-12	2009
2	Koike T, Harigai M, Inokuma S, Inoue K, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Freundlich B, Suzukawa M.	Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan	J Rheumatol	36(5)	898-906	2009
3	Koike R, Harigai M, Atsumi T, Amano K, Kawai S, Saito K, Saito T, Yamamura M, Matsubara T, Miyasaka N.	Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis	Mod Rheumatol	19	351-357	2009
4	Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, Kamatani N, Harigai M, Ryu J, Inoue K, Kondo H, Inokuma S, Ochi T, Koike T	Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Ann Rheum Dis	67	189-94	2008
5	Nii T, Kubota T, Nanki T, Komano Y, Harigai M, Kohsaka H, Hirose W, Nagasaka K, Sakurai T, Miyasaka N	Reevaluation of antibody titers 1 year after influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving TNF blockers	Mod Rheumatol [Epub ahead of print]	N/A	N/A	2008
6	Harigai M, Koike R, Miyasaka N, for the Pneumocystis Pneumonia under Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy (PAT) Study Group	Pneumocystis Pneumonia Associated with Infliximab in Japan.	N Engl J Med	357(18)	1874-1876	2007
7	Sugihara T, Sekine C, Nakae T, Kohyama K, Harigai M, Iwakura Y, Matsumoto Y, Miyasaka N, Kohsaka H	A new murine model to define the critical pathologic and therapeutic mediators of polymyositis.	Arthritis Rheum	56(4)	1304-14	2007
8	Katsumata Y, Harigai M, Sugiura T, Kawamoto M, Kawaguchi Y, Matsumoto Y, Kohyama K, Soejima M, Kamatani N, Hara M	Attenuation of Experimental Autoimmune Myositis by Blocking ICOS-ICOS Ligand Interaction.	J Immunol	179	3772-3779	2007
9	Kubota T, Nii T, Nanki T, Kohsaka H, Harigai M, Komano Y, Sugihara T, Nononura Y, Hirose W, Nagasaka K, Sakurai T, Miyasaka N	Anti-tumor necrosis factor therapy does not diminish the immune response to influenza vaccine in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol	17	531-533	2007
10	Saito E, Koike T, Hashimoto H, Miyasaka N, Ikeda Y, Hara M, Yamada H, Yoshida T, Harigai M, Ichikawa Y, Additional members of the GB-0998 Study Group	Efficacy of high-dose intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with steroid-resistant polymyositis and dermatomyositis.	Mod Rheumatol	18	34-44	2008
11	Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, Kamatani N, Harigai M, Ryu J, Inoue K, Kondo H, Inokuma S, Ochi T, Koike T	Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Ann Rheum Dis	67	189-194	2008
12						
13						
14						
15						
16						



## 研究成果の刊行に関する一覧表（平成19年度～平成21年度）

研究分担者氏名： 當間重人

書籍

	著者氏名	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
1	當間重人	関節リウマチ治療における最近のトピックス 『悪性リンパ腫は炎症の結果か、治療の結果か?』	宮坂信之	南江堂	2007
			内科	東京	655-659
2	當間重人	リウマチ治療の New Frontier	當間重人	北隆館	2007
			BIO Clinica	東京	16-18
3	當間重人	日本における関節リウマチ患者の現状と問題点	當間重人	北隆館	2007
			BIO Clinica	東京	19-25
4	當間重人	結核・悪性疾患・死因	星野隆一	株式会社アークメディア	2007
			骨・関節・靭帯	東京	1055-1063
5	當間重人	テーラーメイド治療を目指した治療薬選択と使用法ガイドラインUpdate-関節リウマチ-		文光堂	2008
			Medical Practice	東京	1643-1649
6	當間重人 金子敦史	わが国における関節リウマチ患者の合併症と予後	宮坂信之	メディカルレビュー社	2009
			医学のあゆみ	東京	22-25
7	當間重人	私の治療法「内科医からみた手の手術とそのタイミング」	石黒直樹	メディカルレビュー社	2009
			Arthritis 運動器疾患と炎症	東京	22-25
8					
9					
10					
11					
12					
13					

研究成果の刊行に関する一覧表（平成19年度～平成21年度）

研究分担者氏名： 當間重人

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
1	Ueki Y, Sagawa A, Tanimura K, Yamada A, Yamamoto K, Tsuda H, Tohma S, Suzuki K, Tominaga M, Kawabe Y, Mine M, Honda S, Tsukano M, Nakamura T, Hidaka T, Eguchi K.	A multicenter study of leukocytapheresis in rheumatoid arthritis.	Clin Exp Rheumatol.	25(6)	810-6	2007
2	Matsui T, Kuga Y, Kaneko A, Nishino J, Eto Y, Chiba N, Yasuda M, Saisho K, Shimada K, Tohma S.	Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan.	Ann Rheum Dis.	66(9)	1221-6	2007
3	Shimada K, Matsui T, Kawakami M, Nakayama H, Ozawa Y, Mitomi H, Tohma S.	Methotrexate-related lymphomatoid granulomatosis: a case report of spontaneous regression of large tumours in multiple organs after cessation of methotrexate therapy in rheumatoid arthritis.	Scand J Rheumatol.	36(1)	64-7	2007
4	Xiang Y, Matsui T, Matsuo K, Shimada K, Tohma S, Nakamura H, Masuko K, Yudoh K, Nishioka K, Kato T	Comprehensive investigation of disease-specific short peptides in sera from patients with systemic sclerosis: complement C3f-dec-arginine, detected predominantly in systemic sclerosis sera, enhances proliferation of vascular endothelial cells.	Arthritis Rheum.	56(6)	2018-30	2007
5	Tohma S.	Induction of malignant neoplasm.	Nippon Rinsho	65(7)	1231-6	2007
6	Nishino J, Tanaka S, Matsui T, Mori T, Nishimura K, Eto Y, Kaneko A, Saisho K, Yasuda M, Chiba N, Yoshinaga Y, Saeki Y, Seki A, Tohma S.	Prevalence of joint replacement surgery in rheumatoid arthritis patients: cross-sectional analysis in a large observational cohort in Japan.	Mod Rheumatol.	19(3)	260-4	2009
7	Tanaka S, Nishino J, Matsui T, Komiya A, Nishimura K, Tohma S.	Neutrophil CD64 expression in the diagnosis of local musculoskeletal infection and the impact of antibiotics	J Bone Joint Surg	91B(9)	1237-1242	2009
8	Shimada K, Matsui T, Kawakami M, Hayakawa M, Futami H, Michishita K, Takaoka H, Ikenaka T, Komiya A, Nakayama H, Hagiwara F, Sugii S, Furukawa H, Ozawa Y, Tohma S.	Diffuse chronic leptomeningitis with seropositive rheumatoid arthritis: report of a case successfully treated as rheumatoid leptomeningitis	Mod Rheumatol.	19(5)	556-562	2009
9	Matsui T, Komiya A, Shimada K, Nakayama H, Tohma S.	Neutrophil CD64 as a marker of infection in patients treated with tocilizumab	Mod Rheumatol.	19(6)	696-697	2009
10	Hikita A, Tanaka N, Yamane S, Ikeda Y, Furukawa H, Tohma S, Suzuki R, Tanaka S, Mitomi H, Fukui N.	Involvement of a disintegrin and metalloproteinase 10 and 17 in shedding of tumor necrosis factor-alpha.	Biochem Cell Biol.	87(4)	581-93	2010
11	Yasui T, Nishino J, Kadono Y, Matsui T, Nakamura K, Tanaka S, Tohma S.	Impact of biologics on the prevalence of orthopedic surgery in the National Database of Rheumatic Diseases in Japan.	Mod Rheumatol.		[Epub ahead of print]	2010
12	Furukawa H, Tohma S, Kitazawa H, Komori H, Nose M, Ono M.	Role of SLAM-Associated Protein in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases and Immunological Disorders.	Arch Immunol Ther Exp (Warsz).		[Epub ahead of print]	2010
13						
14						
15						
16						

## 研究成果の刊行に関する一覧表（平成19年度～平成21年度）

研究分担者氏名： 保田晋助

書籍

	著者氏名	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
1	保田晋助 小池隆夫	関節リウマチとはどんな病気か	宮坂信之	永井書店	2009
			よくわかる関節リウマチの すべて	東京	
2	保田晋助 小池隆夫	原発性抗リン脂質抗体症候群	工藤翔二	株式会社日本 臨床社	2009
			別冊日本臨床 呼吸器症候群 (第2版)	東京	256-260
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					

研究成果の刊行に関する一覧表（平成19年度～平成21年度）

研究分担者氏名： 保田晋助

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
1	Yasuda S, Stevens RL, Terada T, Takeda M, Hashimoto T, Fukae J, Horita T, Kataoka H, Atsumi T, and Koike T.	Defective expression of ras guanyl nucleotide-releasing protein 1 in a subset of patients with systemic lupus erythematosus.	J Immunol	179 (7)	4890-900	2007
2	Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, Oku K, Kataoka H, Horita T, Atsumi T, Koike T	Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases.	Rheumatology	47 (11)	1686-91	2008
3	Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, Amengual O, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T	Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome	Ann Rheum Dis	68 (6)	1030-5	2009
4	Bohgaki T, Atsumi T, Bohgaki M, Furusaki A, Kondo M, Sato-Matsumura KC, 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 (6)	1240-8	2009
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						