

G.研究発表

1. 論文発表

(1)五十嵐中, 津谷喜一郎. 生物学的製剤の効果と費用負担のバランス. クリニカルリハビリテーション 2009; 18(2): 124-30.

2. 学会発表

(1)五十嵐中, 星大介, 折原慎弥, 山中寿, 津谷喜一郎, 他. RA患者のQOLスコア (EQ-5Dスコア)に影響する因子の解析 -IORRAコホートにおける検討-. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京, 2009.4.23.

(2)星大介, 五十嵐中, 津谷喜一郎, 山中寿, 他. EQ-5DはRA患者の身体機能障害を反映したQOL指標である -IORRAコホートにおける解析より-. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京, 2009.4.23.

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。

表 1 EQ-5D スコアで層別化した各コスト項目の利用割合

EQ-5D	<0.5	0.5 - 0.6	0.6 - 0.7	0.7 - 0.8	<0.8
病院自己負担	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
薬局自己負担	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
代替医療	35.1%	37.0%	35.2%	32.4%	26.9%
介護保険	35.0%	22.9%	9.5%	4.7%	2.2%
自助具	65.7%	45.8%	28.2%	9.5%	5.6%
交通費	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%
住宅改造	35.3%	22.5%	13.0%	7.0%	4.3%

表 2 EQ-5D スコアで層別化した各コスト項目の利用者 1 人当たりコスト

EQ-5D	<0.5	0.5 - 0.6	0.6 - 0.7	0.7 - 0.8	<0.8
病院自己負担	17,816	12,370	11,582	10,028	8,959
薬局自己負担	8,299	7,617	7,729	7,090	5,744
代替医療	13,350	12,507	12,114	11,831	11,824
介護保険	9,610	8,026	7,892	6,826	9,750
自助具	32,620	28,366	29,971	29,179	27,974
交通費	3,116	2,299	1,869	1,799	1,596
住宅改造	570,471	586,633	993,444	425,470	453,261

表 3 EQ-5D スコアで層別化した各コスト項目の RA 患者 1 人当たり期待コスト

EQ-5D	<0.5	0.5 - 0.6	0.6 - 0.7	0.7 - 0.8	<0.8
病院自己負担	17,816	12,370	11,582	10,028	8,959
薬局自己負担	8,299	7,617	7,729	7,090	5,744
代替医療	4,687	4,623	4,259	3,834	3,184
介護保険	3,361	1,840	747	321	214
自助具	21,438	12,977	8,446	2,766	1,572
交通費	3,116	2,299	1,869	1,799	1,596
住宅改造	201,604	131,875	128,651	29,655	19,536

表 4 EQ-5D スコアで層別化した RA 患者 1 人当たりの年間期待コスト

EQ-5D	<0.5	0.5 - 0.6	0.6 - 0.7	0.7 - 0.8	<0.8
患者の立場	670,401	489,842	451,339	309,298	257,472
社会の立場	2,896,312	2,114,348	1,909,572	1,565,103	1,329,347

生物学的製剤時代における関節外科手術に関する研究

研究分担者 桃原 茂樹 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター整形外科 教授

研究要旨

本研究の目的は、関節リウマチ(RA)における薬物療法下での外科的治療の方向性を見出し、また同時に外科的治療症例から得た遺伝子情報より、詳細に RA の疾患関連遺伝子を解明することにある。結果は、人工関節手術はある程度病勢を抑える効果があり、局所の機能を回復する可能性が高いものの、病勢全体を外科的治療のみでコントロールすることは不十分であった。しかし、一方で薬物療法により病勢が安定化することにより、更に高いレベルでの Quality of life が可能となることも明らかとなった。また手術症例の検体より、疾患関連遺伝子の研究がさらに進歩することも判明した。

A.研究目的

関節リウマチ(RA)の予後予測に関して様々なアウトカムがこれまでに研究されてきたが、昨年度の本研究では、整形外科手術をアウトカム指標として臨床指標を対象に検討を行った。そこで、今回はさらに RA に関連する関節外科手術の役割、そしてそこから得られる検体を利用してさらに研究を行った。

RA の治療は生物学的製剤が認可されるに至り、まさしく新しい時代に突入した。しかし、実際には数字上の寛解が得られていても関節破壊が進行する症例も多く経験されており、薬物療法だけでは真の寛解が得られていない場合も決して少なくない。また、一方で病勢が安定化することでこれまでと異なり、さらに高いレベルでの外科的治療の成績向上も期待される。本研究の目的は RA の薬物療法併用下での外科的治療の方向性を見出すことである。また、同時に外科的治療症例から得た遺伝子情報より、より詳細に RA の疾患関連因子を解明することにある。

B.研究方法

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風セ

ンターで行われているコホート研究である IORRA に登録された RA 患者のうち、人工膝関節形成術(TKA)を対象とした。症例は 2001 年 1 月から 2007 年 3 月までに当院で TKA が施行された 231 名 275 膝で、術直前と術後直近 1 回目および 3 回目のデータを用い、TKA が DAS28 に与える影響について検討した。さらに、術前 DAS28 を低疾患群(DAS28:<3.2)、中等度疾患群(DAS28:3.2-5.1)、高度疾患群(DAS28:>5.1)の 3 群に分け、術前の重症度による術後 DAS28 の相違も検討した。さらにこれらに加えて対象症例を拡大し、IORRA で 5 年間追跡できた TKA333 例と人工股関節(THA)77 例の HAQ も DAS28 とともに追加検討を行った。

さらに外科的治療を受けた症例のうち、同意が得られた症例での DNA や手術サンプルを用いて疾患関連遺伝子の探索も行った。

(倫理面への配慮)

これらデータベースの個人情報には完全に匿名化され厳重に保管されており、個人の同定は不可能となっている。また、遺伝子情報も完全に連結不能である。これら一連の研究結果は、総合的

な内容として論文にされるか、または IORRA ニュースを通じて、一般に公開されている。

C. 研究結果

術後 1 年半まで DAS28 は有意に低下しており (術前 DAS28=4.79、術後 1 回目 DAS28=4.31、術後 3 回目 DAS28=4.23。P<0.00001)、3 群に分類して検討した場合でも、中等度疾患群と高度疾患群において術後 1 年半まで DAS28 は有意に低下していた (いずれも P<0.01)。さらに 3 年追跡調査できた 130 例についても同様な傾向が持続していた (Fig.1)。さらに IORRA コホートで追跡できた TKA と THA とも同様に DAS28 は改善していた。しかし、下肢評価での HAQ の改善はみられたものの上肢機能が進行しており、結果として HAQ は TKA、THA とも術後 5 年間変化は見られなかった。

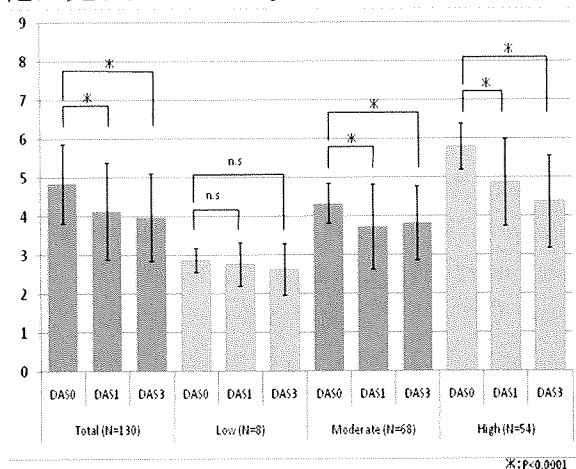


Figure 1 DAS28 scores immediately before TKA, <0.5 year after TKA, and 3 years after TKA.

また、疾患関連に関する遺伝子研究ではこれまでと同様に、日本人でも HLA-DRB1 が一番重症化に寄与していることが明らかになったが、同時にそれ以外の CCR6、TRAF1-C5 なども欧米人と同様に日本人でも疾患に関連している可能性が示唆された。

D. 考察

外科的治療が行われることは、RA の病勢が薬剤に抵抗して関節破壊が進行していることを意

味し、その結果日常の機能障害に大きく関与し、最終的には生命予後にも大きく関わってくると考えられる。MTX や生物学的製剤を中心とした薬物治療により RA の病勢がコントロールされつつあり、今回の結果は TKA が術後の RA 疾患活動性を有意に低下させることが判明した。これは THA でも同様であったが、その効果は病勢を完全に抑える程には至ってはならず、今後薬物療法と相俟って TKA、THA のような外科的治療を行う事が重要であると考えられた。

また、これら臨床的指標に加えて、手術症例より取得できたサンプルより遺伝的要因の解明が必要だと思われた。

E. 結論

整形外科手術をアウトカムとした予後予測を解明することは、RA の治療に際して意義があり、特に年齢、機能障害程度、pain-VAS が重要である。

F. 健康危険情報

今回の結果から、外科的治療は薬物療法でコントロールされてさらにより高い QOL が得られることが明らかになった。また、手術症例のサンプルは今後の疾患関連遺伝子研究には必要となることも判明した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yano K, Ikari K, Inoue E, Kawamura K, Tsukahara S, Iwamoto T, Kawakami K, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. Efficacy of total knee arthroplasty on disease activity in patients with established rheumatoid arthritis: 3-year follow-up results of combined medical therapy and surgical intervention. Mod Rheumatol. (in press)
2. Kochi Y, Okada Y, Suzuki A, Ikari K, Terao C, Takahashi A, Yamazaki K, Hosono N, Myouzen K, Tsunoda T, Kamatani N, Furuichi T, Ikegawa S, Ohmura K, Mimori T,

- Matsuda F, Iwamoto T, Momohara S, Yamanaka H, Yamada R, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. A regulatory variant in *CCR6* is associated with rheumatoid arthritis susceptibility. Nat Genet. 2010 May 9. (in press)
3. 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 nonsynonymous single-nucleotide polymorphism in TNFAIP3 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Japanese population. Arthritis Rheum. 2010 Jan 7;62(2):574-579.
 4. Sakuma Y, Ikari K, Iwamoto T, Tokita A, Momohara S. Reparative radiological changes of the hip joint in rheumatoid arthritis: do these findings indicate the true repair of the joint? Joint Bone Spine 2010 Apr 5. (in press)
 5. Momohara S, Kawakami K, Kawamura K, Iwamoto T, Yano K, Sakuma Y, Tokita A, Ikari K. Comment on: Complications and features after joint surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tumour necrosis factor- α blockers: perioperative interruption of tumour necrosis factor- α blockers decreases complications?: reply Rheumatology (Oxford). 2010 Mar 31. (in press)
 6. Momohara S, Inoue E, Ikari K, Kawamura K, Tsukahara S, Iwamoto T, Hara M, Taniguchi A, Yamanaka H. Decrease in orthopaedic surgeries including total joint replacements in rheumatoid arthritis patients between 2001 and 2007: data from Japanese outpatients in a single institute-based large observational cohort (IORRA) Ann Rheum Dis. 2010;69(1):312-3.
 7. Niki Y, Matsumoto H, Hakozaiki A, Mochizuki T, Momohara S. Rheumatoid, arthritis: a risk factor for deep venous thrombosis after total knee arthroplasty? Comparative study with osteoarthritis. J Orthop Sci. 2010;15(1):57-63.
 8. Kawakami K, Ikari K, Kawamura K, Tsukahara S, Iwamoto T, Yano K, Sakuma Y, Tokita A, Momohara S. Complications and features after joint surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor alpha blockers: Perioperative interruption of tumor necrosis factor alpha blockers decreases complications? Rheumatology (Oxford). 2010;49(2):341-7.
 9. 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, Yasumoto K, Hamada D, Yasui N, Inoue H, Itakura M, Yamanaka H, Momohara S. Association study of TRAF1-C5 polymorphisms with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in Japanese. Ann Rheum Dis. 2010;69(2):368-73.
 10. Momohara S, Ikari K, Mochizuki T, Kawamura K, Tsukahara S, Toki H, Hara M, Kamatani N, Yamanaka H, Tomatsu T. Declining use of synovectomy surgery for rheumatoid arthritis patients in Japan. Ann Rheum Dis. 2009;68(2):291-2.
- 2.学会発表
特になし
- H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)
- 1.特許取得
特になし
 - 2.実用新案登録
特になし

3. その他
特になし

関節リウマチの自然歴に関する研究—IORRA コホートからの解析—

研究分担者 中島 亜矢子 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 講師

研究要旨

関節リウマチ(RA)は慢性炎症性疾患で、その経過は個人個人において多様なことが知られている。近年、強力な免疫抑制薬や生物学的製剤の出現により、RA の自然歴にも変化が生じている可能性がある。本研究は、わが国における RA 患者の自然歴を具体的にどのようなものであるか検討した。本研究は 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターにおいて行われている IORRA コホートにおいて、56-65 歳の RA 患者は疾患活動性は罹病期間により特に差はないものの、身体機能障害度 J-HAQ は、発症後 10 年以上および 25 年以上経過することにより、悪化することが示された。また、2000 年頃発症例と 2006 年頃の発症例を比較すると、その後の 2 年間に後者ではメトトレキサート(MTX)の使用量が増加し、疾患活動性の改善がより有意にみられることが明らかとなった。また、前者において発症 2 年後と 7 年後の状況を比較すると、発症 2 年目以降で MTX の用量が増加しても疾患活動性の低下は得られがたいことが示され、発症 2 年目までに疾患活動性を十分低下させておくことが必要であることが示唆された。自然歴を検討することにより、RA の至適医療を提言していきたい。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)は慢性炎症性疾患であり、生命予後の悪い疾患として知られている。RA の経過は、早期に自然にもしくは治療に良好に反応して寛解する例がある一方、治療抵抗性で早期から日常生活動作(ADL)の制限をきたしたり関節手術が必要となる例があるなど、個人個人において多様であることも知られている。長期罹患の RA においては経年的影響がその自然歴(natural history)にどのように影響するのか、また、近年飛躍的な進歩を遂げた強力な免疫抑制薬や生物学的製剤による治療がわが国において RA の自然歴をどのように変えたかはまだ明らかではない。これらを明らかにすることは、最終的アウトカムである生命予後のみすえた至適治療を提言するうえで重要と考える。今回、東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターで行われている大規模 RA コホート

IORRA(Institute of Rheumatology, Rheumatoid Arthritis)を用いて RA の自然歴を検討する。

B. 研究方法

IORRA コホートは 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターで 2000 年 10 月から 6 カ月ごとに行っている RA 患者の大規模前向き観察コホートである。患者評価、医師評価、臨床検査値などから構成されている。

検討1. 2008 年 10 月実施の第 17 回 IORRA 調査に参加した 5,201 例のうち、56-65 歳の RA 患者の臨床指標を罹病期間別に検討し、直前の罹病期間を有する患者におけるそれらとの差を比較した(Fisher's exact test, Wilcoxon test)。

検討2. 発症 1 年未満で 2001 年(A 群)および 2006 年(B 群)に IORRA コホートに初回登録された症例群の 2 年後、および A 群においては 7 年後の背景因子、疾患活動性、身体機能障害度などの変化を LOCF 法を用いて比較検討(Fisher's exact test, Wilcoxon test)する。

(倫理面への配慮)

IORRA 調査への参加はインフォームドコンセントをおこない、了承署名された症例に対し調査をおこなっている。これらのデータベースの個人情報には匿名化されて厳重に保管されており、個人の同定は不可能となっている。また、これら一連の研究結果は、総合的な内容として6カ月ごとに更新される IORRA ニュースを通じて、患者さまへフィードバックしている。

C. 研究結果

検討1. 2008年10月実施の IORRA 調査には、5,201 例の RA 患者が登録された。女性

84.4%、平均年齢 59.6±13.0 歳、発症年齢 46.4±13.6 歳であった。このうち 56-65 歳の RA 患者の患者背景などについて検討した(表 1)。疾患活動性 DAS28 は罹病期間別では差はなかった。身体機能障害度 J-HAQ は罹病期間が10年以上、25年以上となる段階でそれより短い群と比較して悪化がみられた。生活の質 EQ-5D には罹病期間別で悪化は見られなかった。ステロイド服用頻度および量、methotrexate(MTX)服用頻度および量などには、罹病期間による差はなかった。

表 1. 56-65 歳 RA 患者の利用期間別臨床指標

Disease duration (years)	<2	2-5	5-10	10-15	15-20	20-25	>25
n	37	193	347	327	230	156	148
Women (%)	89.2	79.8	79.3	85.6	87.0	88.5	90.5
Age (years old)	60.9	60.1	60.5	60.4	60.8	61.0	60.6
BMI	20.9	21.8	21.9	21.3	21.2	21.1	21.1
RF positive (%)	71.4	72.3	76.8	79.5	80.3	89.7	86.3
RF score (IU/ml)	91.4	105.7	132.1	138.7	129.2	146.6	136.7
DAS28	3.4	3.0	3.0	3.3	3.4	3.4	3.5
J-HAQ	0.66	0.43	0.47	0.64*	0.81	0.77	1.13*
EQ-5D	0.77	0.82	0.81	0.79	0.76	0.76	0.73
DMARDs (%)	83.8	95.9	94.2	91.4	88.7	94.9	91.2
Steroid (%)	37.8	39.9	44.1	52.0	59.1	45.5	51.4
Prednisolone (mg/day)	3.6	3.8	4.4	3.9	3.8	3.7	4.5
MTX (%)	48.6	74.6	70.0	69.4	67.8	73.7	71.6
MTX (mg/week)	6.8	8.0*	8.5	7.9	7.6	8.2	7.6
Biologics (%)	0.0	7.8	9.5	5.8	5.7	5.8	10.1
Statine (%)	28.0	11.5	16.1	16.3	12.9	14.1	14.5

検討2. 2001年時発症1年未満で IORRA に登録された A 群 71 例と 2006年時点で発症1年未満の B 群 56 例において、臨床的背景を検討した。両群において初回登録時の DAS28 や J-HAQ には特に差は見られなかったが、両群とも初回に比し2年後の DAS28 はそれぞれ 3.9 から 3.5、4.1 から 3.1 と有意に改善、J-HAQ もそれぞれ 0.62 から 0.49、0.71 から 0.41 と有意に改善していた。MTX の服用量は 6.0 から 7.2mg/週、5.7 から 8.4mg/週とそれぞれ有意に増加していた。生物学的製剤の使用頻度は発症2年後に A

群では 1.4%、B 群では 5.4%であったが有意差はなかった。DAS28 の改善および MTX の服用量の増加は B 群でより顕著であった (DAS28: p<0.05、MTX: p<0.01)。A 群においては、7年後に MTX の服用量は2年後に比し増加したものの、DAS28 や J-HAQ の改善は認められなかった。A 群の7年後の生物学的製剤の使用は 2.8%であった。A 群 71 例中、初回登録時既に間質性肺炎 9.9%、高血圧 9.9%、悪性腫瘍 4.2%、虚血性心疾患 2.8%を認めた。7年間の経過中、5 例が改善のため通院中止、間質性肺炎 1 例、悪性腫

瘍(リンパ腫、肺がん、食道がん、甲状腺がん)4例、脳出血 1 例の新たな罹患があった。細菌性肺炎 2 例、間質性肺炎、悪性腫瘍(食道がん)、脳血管障害(脳出血)、不明(各 1 例)などのため 6 例(女性 3 例、男性 3 例)が死亡した。6 例の死亡例の RA 発症年齢は 59-82 歳(平均 67.3 歳)と全体より 12 歳以上も高齢であった。

表 2. 2000 年発症の RA 患者の背景因子・疾患活動性の推移

survey	initial	2 years	p	7years	p
Women (%)	75.0				
Age (years)	54.7				
BMI	21.8	22.1	0.095	21.7	0.095
DAS28	3.9	3.5	<0.001	3.1	0.215
J-HAQ	0.62	0.41	0.014	0.54	0.383
RF positive (%)	70.1	66.7	0.714	63.0	0.719
RF titer (IU/ml)	110.9	128.3	0.035	147.2	0.642
DMARDs (%)	52.1	70.4	0.038	85.9	0.041
Steroid (%)	35.2	47.9	0.173	42.2	0.613
Prednisolone dose (mg/day)	6.5	5.8	0.304	4.6	0.003
MTX (%)	18.3	40.9	0.005	53.5	0.178
MTX dose(mg/week)	6.0	7.1	<0.001	7.9	0.042
Biologics (%)	0.0	1.4		2.8	1.00

D. 考察

欧米においては、時代とともに RA が軽症化していることが指摘されている。また、RA は集団でみた場合、初期には疾患活動性が高く身体機能障害度も高いが、通常治療を受けた場合、1-2 年後は疾患活動性や身体機能障害度が一旦軽快する、しかしその後は個人差が大きくなると報告されている。今回、IORRA コホートにおいて日本人 RA で異なる時代に発症した患者背景をみたところ、2000 年頃の発症例と 2006 年頃の発症例とでは、疾患活動性や身体機能障害度は同程度であった。これは観察した発症時期の差が 5-6 年と短いためと考えられる。しかし、時代が異なっても病初期より 2 年目あたりで一旦疾患活動性や身体機能障害度が改善することが示され、これはこれまでの欧米の報告と同様であった。また、改善の度合いは 2006 年頃発症群の方が 2000 年頃発症群より有意に大きかったが、これは MTX の服用量が 2006 年頃発症群において有意に増加していたこと、また有意ではなかったが生物学的製剤の使用は A 群に比し B 群での使用の方が多かったことなどが要因としてあ

げられよう。A 群においては 7 年後時点での臨床指標は 2 年後と比し大きな改善は見られなかった。したがって、RA においては発症早期に疾患コントロールをおこなう必要性が示唆された。

A 群においては 7 年間で 71 例中 6 例(8.5%)が死亡していた。これら死亡例の RA 発症年齢は平均より 12 歳余り高いものの、やはり RA は生命予後も悪いことが改めて懸念される。

生物学的製剤が使用できるようになり、RA の治療パラダイムがシフトした時代、RA の自然歴を検討することにより、今後の治療を検討していくことも必要であろう。

E. 結論

RA の自然歴を知ることにより、生命予後改善までを見据えた RA の至適医療の提言につなげたい。

F. 健康危険情報

特になし

G.研究発表

1.論文発表

- Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Singh G, Sato Y, Hoshi D, Shidara K, Hara M, Momohara S, Taniguchi A, Kamatani N, Yamanaka H. Mortality and cause of death in Japanese patients with rheumatoid arthritis based on a large observational cohort, IORRA. Scaod J Rheumatol. in press

2.学会発表

- 関節リウマチの自然歴—IORRA コホートからの解析— 中島亜矢子、井上永介、設楽久美、佐藤恵里、星大介、瀬戸洋平、田中栄

一、谷口敦夫、桃原茂樹、山中寿 日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 54 565 頁
Modern Rheumatol 2010;20:S216

H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1.特許取得

特になし

2.実用新案登録

特になし

3.その他

特になし

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 21 年度(2009)

(山中 寿)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻	頁	出版年
Iikuni N, Sato E, Hoshi M, Inoue E, Taniguchi A, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, <u>Yamanaka H.</u>	The Influence of Sex on Patients with Rheumatoid Arthritis in a Large Observational Cohort.	J Rheumatol.	36(3)	508-511	2009
Koike T, Harigai M, Inokuma S, Inoue K, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, <u>Yamanaka H.</u> , Fujii K, Freundlich B, Suzukawa M.	Postmarketing Surveillance of the Safety and Effectiveness of Etanercept in Japan.	J Rheumatol.	36(5)	898-906	2009
Urano W, Furuya T, Inoue E, Taniguchi A, Urano T, Kotake S, Sekita C, Inoue S, Hara M, Momohara S, Kamatani N, <u>Yamanaka H.</u>	Associations between methotrexate treatment and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms with incident fractures in Japanese female rheumatoid arthritis patients.	J Bone Miner Metab.	27(5)	574-583	2009
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, Yasumoto 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	2010
<u>Yamanaka H.</u>	A cohort study of clinical care in rheumatoid arthritis: the IORRA study.	JMAJ	52(1)	54-56	2009
Furuya T, Urano T, Ikari K, Kotake S, Inoue S, Hara M, Momohara S, Kamatani N, <u>Yamanaka H.</u>	A1330V polymorphism of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene and self-reported incident fractures in Japanese female patients with rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol.	19(2)	140-146	2009
Nanke Y, Iwatani M, Kobashigawa T, Yago T, <u>Yamanaka H.</u> , Kotake S.	Radiographic repair in three Japanese patients with rheumatoid arthritis treated with bucillamine.	Mod Rheumatol.	19(6)	681-686	2009
Saito S, Momohara S, Taniguchi A, <u>Yamanaka H.</u>	The intra-articular efficacy of hyaluronate injections in the treatment of rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol.	19(6)	643-651	2009
Furuya T, Yamagiwa K, Ikai T, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S, <u>Yamanaka H.</u>	Associated factors for falls and fear of falling in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Clin Rheumatol.	28(11)	1325-1330	2009
Kotake S, Nanke Y, Kawamoto M, Yago T, Udagawa N, Ichikawa N, Kobashigawa T, Saito S, Momohara S, Kamatani N, <u>Yamanaka H.</u>	T-cell leukemia translocation-associated gene (TCTA) protein is required for human osteoclastogenesis.	Bone.	45(4)	627-639	2009
Nanke Y, Kawamoto M, Yago T, Chiba J, <u>Yamanaka H.</u> , Kotake S.	Geranylgeranylacetone, a non-toxic inducer of heat shock protein, induces cell death in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol.	19(4)	379-383	2009

Tanaka E, Inoue E, Mannalithara A, Bennett M, Kamitsuji S, Taniguchi A, Momohara S, Hara M, Singh G, <u>Yamanaka H.</u>	Medical care costs of patients with rheumatoid arthritis during the prebiologics period in Japan: a large prospective observational cohort study.	Mod Rheumatol.	20(1)	46-53	2010
Kotake S, Nanke Y, Yago T, Kawamoto M, <u>Yamanaka H.</u>	Human osteoclastogenic T cells and human osteoclastology.	Arthritis Rheum.	60 (11)	3158-3163	2009
Higashi T, Nakayama T, Fukuhara S, <u>Yamanaka H.</u> , Mimori T, Ryu J, Yonenobu K, Murata N, Matsuno H, Ishikawa H, Ochi T.	Opinions of Japanese rheumatology physicians regarding clinical practice guidelines.	Int J Qual Health Care.	22(2)	78-85	2010
Shidara K, Inoue E, Tanaka E, Hoshi D, Seto Y, Nakajima A, Momohara S, Taniguchi A, <u>Yamanaka H.</u>	Comparison of the second and third generation anti-cyclic citrullinated peptide antibody assays in the diagnosis of Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Rheumatol Int.	in press		2010
Okamoto H, Yoshio T, Kaneko H, <u>Yamanaka H.</u>	Inhibition of NF-kappaB signaling by fasudil as a potential therapeutic strategy for rheumatoid arthritis.	Arthritis Rheum.	62(1)	82-92	2010
Tanaka E, Inoue E, Mannalithara A, Bennett M, Kamitsuji S, Taniguchi A, Momohara S, Hara M, Singh G, <u>Yamanaka H.</u>	Medical care costs of patients with rheumatoid arthritis during the prebiologics period in Japan: a large prospective observational cohort study.	Mod Rheumatol.	20(1)	46-53	2010
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, <u>Yamanaka H.</u> , Nakamura Y, Yamamoto K.	The association of a nonsynonymous single-nucleotide polymorphism in TNFAIP3 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Japanese population.	Arthritis Rheum.	62(2)	574-9	2010
Ichikawa Y, Saito T, <u>Yamanaka H.</u> , Akizuki M, Kondo H, Kobayashi S, Oshima H, Kawai S, Hama N, Yamada H, Mimori T, Amano K, Tanaka Y, Matsuoka Y, Yamamoto S, Matsubara T, Murata N, Asai T, Suzuki Y; Study Group for the Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare, Research for Establishment of Therapeutic Guidelines in Early Rheumatoid Arthritis Program.	Clinical activity after 12 weeks of treatment with nonbiologics in early rheumatoid arthritis may predict articular destruction 2 years later.	J Rheumatol.	37(4)	723-9	2010

<p>Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, Verstappen SM, Aggarwal A, Alten R, Anderson D, Badsha H, Baecklund E, Belmonte M, Craig-Müller J, da Mota LM, Dimic A, Fathi NA, Ferraccioli G, Fukuda W, Géher P, Gogus F, Hajjaj-Hassouni N, Hamoud H, Haugeberg G, Henrohn D, Horslev-Petersen K, Ionescu R, Karateew D, Kuuse R, Laurindo IM, Lazovskis J, Luukkainen R, Mofti A, Murphy E, Nakajima A, Oyoo O, Pandya SC, Pohl C, Predeteanu D, Rexhepi M, Rexhepi S, Sharma B, Shono E, Sibia J, Sierakowski S, Skopouli FN, Stropuviene S, Toloza S, Valter I, Woolf A, <u>Yamanaka H</u>; the QUEST-RA study group.</p>	<p>Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA Study.</p>	<p>Arthritis Res Ther.</p>	<p>12(2)</p>	<p>R42</p>	<p>2010</p>
<p>Shidara K, Hoshi D, Inoue E, Yamada T, Nakajima A, Taniguchi A, Hara M, Momohara S, Kamatani N, <u>Yamanaka H</u>.</p>	<p>Incidence of and risk factors for interstitial pneumonia in patients with rheumatoid arthritis in a large Japanese observational cohort, IORRA.</p>	<p>Mod Rheumatol.</p>	<p>in press</p>		<p>2010</p>
<p>Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Singh G, Sato Y, Hoshi D, Shidara K, Hara M, Momohara S, Taniguchi A, Kamatani N, <u>Yamanaka H</u>.</p>	<p>Mortality and cause of death in Japanese patients with rheumatoid arthritis based on a large observational cohort, IORRA.</p>	<p>Scaod J Rheumatol.</p>	<p>in press</p>		<p>2010</p>

(竹内 勤)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻	頁	出版年
Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, <u>Takeuchi T</u> , Azuma J, and Kishimoto T.	Study of Active controlled Tocilizumab monotherapy for Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Response to Methotrexate (SATORI) : significantly reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy.	Mod Rheum	19	12-19	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, <u>Takeuchi T</u>	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
<u>Takeuchi T</u> , 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 Rheum	19	478-487	2009
Hashimoto J, Garnero P, van der Heijde, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, <u>Takeuchi T</u> , 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, <u>Takeuchi T</u>	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, <u>Takeuchi T</u> , 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
Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N, Amano K, <u>Takeuchi T</u>	Normalization of physical function by infliximab in RA patients: Factors associated with normal physical function.	Clin Exp Rheum	(in press)		
Tanaka Y, <u>Takeuchi T</u> , 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, <u>Takeuchi T</u>	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, <u>Takeuchi T</u> , 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)		

(田中 良哉)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻	頁	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, Moury 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

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	頁	出版年
田中良哉	関節リウマチ	山口昭生 編集	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	岩波書店・ 東京	1-123	2009
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 編集	今日の治療方針 2009年版 —私はこう治療している	医学書院・ 東京	608 -610	2009
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 編集	炎症・再生医学辞典	朝倉書店・ 東京	344 -347	2009
田中良哉	膠原病・リウマチ性疾の 薬物治療免疫抑制薬、 抗リウマチ薬、生物学 的製剤	小川聰 編集	内科学書	中山書店・ 東京	151 -154	2009

(石黒 直樹)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻	頁	出版年
Urakawa H, Nishida Y, Nakashima H, Shimoyama Y, Nakamura S, Ishiguro N.	Prognostic value of indoleamine 2, 3-dioxygenase expression in high grade osteosarcoma.	Clin Exp Metastasis	26 (8)	1005 -1012	2009
Shimpo H, Sakai T, Kondo S, Mishima S, Yoda M, Hiraiwa H, Ishiguro N.	Regulation of prostaglandin E(2) synthesis in cells derived from chondrocytes of patients with osteoarthritis.	J Orthop Sci	214 (5)	611 -617	2009
Kitoh H, Kaneko H, Ishiguro N.	Radiographic analysis of movements of the acetabulum and the femoral head after Salter innominate osteotomy.	J Pediatr Orthop	29 (8)	879 -884	2009
Kitoh H, Kawasumi M, Kaneko H, Ishiguro N.	Differential effects of culture-expanded bone marrow cells on the regeneration of bone between the femoral and the tibial lengthenings.	J Pediatr Orthop	29 (6)	643 -649	2009
Masayo Kojima, Toshihisa Kojima, Naoki Ishiguro, Takeshi Oguchi, Michinari Oba, Hiroki Tsuchiya, Fumiaki Sugiura, Toshiaki A Furukawa, Sadao Suzuki, Shinkan Tokudome	Psychosocial factors, disease status, and quality of life in patients with rheumatoid arthritis.	Journal of Psychosomatic Research	67 (5)	425 -431	2009
Yuji Hirano, Toshihisa Kojima, Yasuhide Kanayama, Hisato Ishikawa, Naoki Ishiguro	A case of lung tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab after anti-tuberculosis chemoprophylaxis with isoniazid.	Modern Rheumatology	19 (3)	323 -328	2009

(箕田 清次)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻	頁	出版年
Komano, Y., Harigai, M., Koike, R., Sugiyama, H., Ogawa, J., Saito, K., Sekiguchi, N., Inno, 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 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 -312	2009
Aoki, Y., Iwamoto, M., Kamata, Y., Nagashima, T., Yoshio, T., Okazaki, H., Minota, S.	Prognostic indicators related to death in patients with pneumocystis pneumonia associated with collagen vascular diseases.	Rheumatol Int	29	1327 -1330	2009
Nagashima, T., Minota, S.	Increased adiponectin levels in women with rheumatoid arthritis after etanercept treatment.	J Rheumatol	36	1347	2009

(福田 互)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻	頁	出版年
福田 互、柳田 国雄、井上衛、坪内 康則、河野 正孝、川人 豊、吉川敏一	Methotrexate が効果不十分な関節リウマチ症例に対する mizoribine の高用量間欠追加投与の臨床的有用性—連日投与法との比較検討—	臨床リウマチ	21	123 -128	2009
Tulliki Sokka, Hannu Kautiainen, Theodore Pincus, Suzanne MM Verstappen, Wataru Fukuda et al.	Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study.	Arthritis Research & Therapy	12	R42	2010