

C. 研究結果

ANCA-associated PRV として登録された数は前回の4年間調査での総数50例に対し、今回の調査では2005年、2006年、2007年、2008年にそれぞれ11例、17例、16例、17例で、男女比は33:28であった(図1, 2)。2004年までの4年間調査での平均年齢は70.4±11.1歳、今回の4年間の調査では71.3±11.8歳と同等であり、65歳以上が76%、発症のピークは70~74歳であった(図3)。

図1 Distribution of the patients with PRV in Miyazaki prefecture:

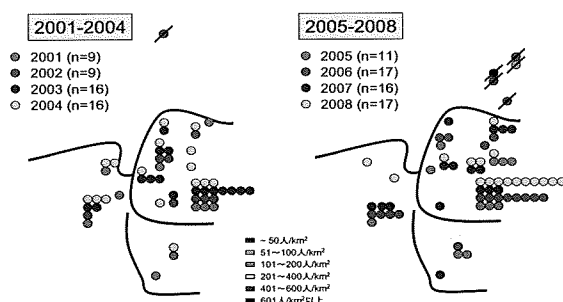


図2 Annual number of the patients with PRV:

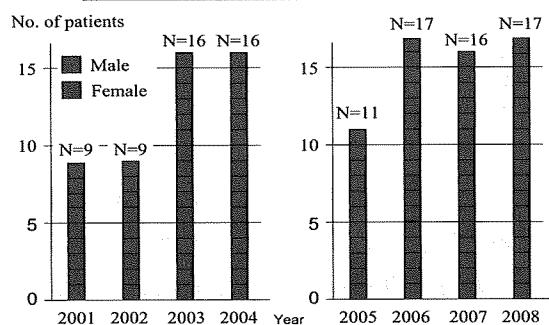
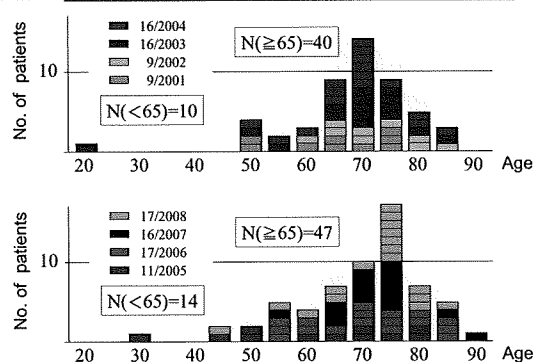


図3 Age distribution of the patients with PRV:



PRVの内訳ではMPA/RLV 54例、WG 3例、CSS 4例であり、ANCAはMPO陽性53例、PR3陽性3例であった(表2a)。WG症例は3症例ともPR3-ANCA陽性、CSS症例は4症例ともMPO-ANCA陽性であった。

今回行なった新たな調査で腎症を伴わないPSV例が4年間で16症例登録され、WG 4例、CSS 5例、MPA/IP(肺限局型血管炎) 7例であり、ANCAはMPO陽性12例、PR3陽性4例であった(表2b)。上記のPRV症例と合わせた77症例で検討すると、臓器障害としての腎症は、WG例では7例中の3例、CSSでは9例中の4例とともに半数以下であった。なお、WG7例の中でPR3-ANCA陽性は5例のみで、他の2例はMPO-ANCA陽性であった。

表2 Classification and ANCA serology

(a) ANCA-associated Primary Renal Vasculitis (PRV)

	Number	MPO(+)/ PR3 (+)
MPA/RLV	54	49 / 0
WG	3	0 / 3
CSS	4	4 / 0
Total	61	53 / 3

(b) Primary systemic vasculitis (PSV) without renal involvement

	Number	MPO(+)/ PR3 (+)
MPA/IP	7	7 / 0
WG	4	2 / 2
CSS	5	3 / 2
Total	16	12 / 4

今回の調査対象地域(宮崎県の中で北部地区を除く地域)での15歳以上の成人人口および65歳以上の老人人口は各々76.1万人、21.8万人である(宮崎県資料による)。2005年から2008年の4年間の調査でPRVを発症した患者は対象地区では61名で、その発症頻度は成人(≥ 15 歳)人口100万人当たり 20.0 ± 3.8 (95% C. I 16.3-23.6)名、老人(≥ 65 歳)人口100万人当たり 50.5 ± 10.5 (95% C. I 41.8-63.8)名であった。同様に成人人口100万人当たりの発症頻度はMPA/RLV 17.0 (95% CI 14.1-19.9)、WG 1.0 (95% CI 0.3-1.6)、CSS 1.3 (95% CI -.05-3.1)と計算された。これらの数値を前回調査の4年間と比較して、表3に示した。なお、今回の調査では人口3万人以上の都市部と以下の地域で

の発症率に差はなく、発症時期にも一定の傾向は認めなかった。

表3 Incidence of PRV in Miyazaki prefecture

	2001-2004, n=50	2000-2004, n=61
Male : Female	22 : 28	33 : 28
Mean age (yr)	70.4	71.3
Incidence (/ million)		
Total	16.3 (11.1 - 21.4)	20.0 (16.3 - 23.6)
MPA / RLV	16.3 (11.1 - 21.4)	17.0 (14.1 - 19.9)
WG	0.0	1.0 (0.3 - 1.6)
CSS	0.0	1.3 (-0.5 - 3.1)
MPO-ANCA	44 (88.0%)	53 (86.9%)
PR3-ANCA	0 (0.0%)	3 (4.9%)
Negative ANCA	6 (12.0%)	5 (8.2%)

D. 考案

宮崎県は人口 100 万人の県であり、人口の変動も少なく (5% 以下)、特に 65 歳以上の老人人口で考えると 0.8% とほとんど人口移動は認められず、疫学調査には適切な地区だと考えられる。宮崎県北での患者発生が少なく、他県への紹介などが考えられたので、患者分布から前回の調査と同様に県央、県南、県西地区に限った統計を行った。調査した患者は 3/4 以上の患者が 65 歳以上で、発症のピークは 75~80 歳と、前回の 4 年間の調査と比べて高齢となっていた (図 3)。

今回の調査では宮崎地区での PRV の発症頻度は年間成人人口 100 万人当たり 20.0 名、65 歳以上の老人人口 100 万人当たり 50.5 名であった。この数値は、英国など欧州の年間成人人口 100 万人当たり 10-20 名²⁻⁵⁾ とほぼ同率の発症頻度であった。さらに前回の調査と合わせて計算すると、成人人口 100 万人当たりの PRV 発症頻度は 18.1 (95% CI 14.9-19.9) であった。しかし、宮崎地区では PRV の多くは MPO-ANCA 陽性の MPA/RLV 患者であるのに対し、英国の同じ診断基準で検討した Watts RA らの報告⁶⁾ では PR3-ANCA 陽性の WG 患者が多い (表 4)。さらに、臨床症状も異なり、特に ENT 症状を呈する血管炎患者は本邦では極端に少ない (表 5)。

以上、今回の前方視的 PRV 患者の発生頻度調査でも前回の後方視的調査と同じくわが国の PRV 患者の多くは MPO-ANCA 陽性の MPA/RLV であることが確認された。なお、検査法についてはすでに欧州との比較研究により、感度や操作上に違いが無いことを確認されている⁷⁾。

表4 Comparison of epidemiology of PRV in Japan and UK:

	Japan (Miyazaki) 2001-2008, n=111	UK (Norfolk) 2000-2004, n=27
Male : Female	55 : 56	13 : 14
Mean age (yr)	70.9	63.5
Incidence (/ million)		
Total	18.1 (14.9 - 21.4)	12.2 (8.0 - 17.7)
MPA / RLV	17.0 (14.1 - 19.9)	5.0 (2.4 - 8.8)
WG	0.5 (0.02 - 0.96)	5.8 (2.9 - 9.4)
CSS	0.7 (-0.31 - 1.6)	1.4 (0.3 - 3.9)

表5 Comparison of clinical features of PRV in Japan and UK:

	Japan (Miyazaki) 2001-2008, n=111	UK (Norfolk) 2000-2004, n=27	
ENT	4 (3.6%)	18 (66.6%)	p < 0.001
Respiratory	37 (33.3%)	11 (40.7%)	ns
Nervous	10 (9.0%)	8 (29.8%)	p < 0.005
Gastrointestinal	4 (3.6%)	3 (11.0%)	ns
MPO-ANCA	97 (87.3%)	15 (55.5%)	p < 0.001
PR3-ANCA	3 (2.7%)	9 (33.3%)	p < 0.001
Negative ANCA	11 (9.9%)	2 (7.4%)	ns

なお、今回は新たに腎症を伴わない PSV 症例も登録した。これらの症例と腎症を伴う PRV 症例と合わせて欧州の報告と比較検討すると、わが国の WG 症例は腎症を伴わない軽症例が多く、PR3-ANCA 陽性の頻度も低い可能性も考えられた。

なお、最終的には 2005~2009 年の 5 年間のデータを解析し、この結果と英国の同時期の疫学調査結果とを比較検討することになっている。

E. 結論

宮崎地区での PRV (MPA/RLV, WG, CSS による) の発生頻度は欧米とほぼ同率であるが、欧米と比べると MPO-ANCA 陽性の MPA/PRV 患者が日本

では極めて高率であることが、この4年間(2005~2008年)の前方視的な調査でも確認された。今回の検討では新たに、わが国のWG症例は腎症を伴わない軽症例が多く、PR3-ANCA陽性の頻度も低い可能性も考えられた。

参考文献

- 1) Fujimoto S, et al: Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in the Miyazaki Prefecture: The first population-based, retrospective, epidemiologic study in Japan. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1:1016-1022.
- 2) Watts RA, et al: Epidemiology of vasculitis in Europe. Ann Rheum Dis 2001; 60: 1156-1157.
- 3) Watts RA, et al: Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. Arthritis Rheum 2000; 43: 414-419.
- 4) Reinhold-Keller E, et al: Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: Results from German vasculitis register. Arthritis Rheum 2005; 53: 93-99.
- 5) Gonzalez-Gay MA, et al: The epidemiology of the systemic vasculitides in northwest Spain: Implications of the Chapel Hill Consensus Conference Definitions. Arthritis Rheum 2003; 49: 388-393.
- 6) Watts RA, et al: Renal vasculitis in Japan and the UK—are there differences in epidemiology and clinical phenotype? Nephrology Dial Transplant 2008; 23:3928-3931.
- 7) Ito-Ihara T, et al: A comparative study of the diagnostic accuracy of ELISA for the detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies available in Japan and Europe. Clin Exp Rheum 2008; 26:1027-1033.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 藤元昭一: RPGN, ANCA 関連血管炎の疫学。日腎会誌 51: 84-87, 2009
- 2) 橋本博史、小林茂人、藤元昭一、他: 血管炎の新分類基準、新治療や発症機構研究の世界的動向(前編)。日本医事新報 No. 4470:43-51, 2009

- 3) 橋本博史、小林茂人、藤元昭一、他: 血管炎の新分類基準、新治療や発症機構研究の世界的動向(後編)。日本医事新報 No. 4472:46-52, 2010

2. 学会発表

- 1) 藤元昭一、他: ANCA 関連血管炎; 疫学調査の国際比較と新たな分類に関する国際動向。第52回日本腎臓学会総会シンポジウム「ANCA 関連血管炎の基礎と臨床の融合」2009.6(横浜)
 - 2) 小林茂人、藤元昭一、鈴木和男: シンポジウム「わが国の難治性血管炎研究の現状—過去から未来へ—」血管炎の分類に関する世界動向。第50回日本脈管学会、2009.10(東京)
 - 3) 小林茂人、藤元昭一、鈴木和男: ANCA 関連血管炎: 日本と欧米の比較および EULAR/ACR の新しい血管炎の分類について。第59回日本アレルギー学会秋季学術大会 2009年10月(秋田)
 - 4) 藤元昭一、他: 宮崎県における ANCA 関連血管炎の疫学調査—発症率と欧米との差異を明らかにするために— 第15回 MPO 研究会、2009年11月(栃木)
 - 5) 小林茂人、藤元昭一、鈴木和男: 抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎など疫学調査の種類と考え方—欧米と日本の差異: 発症率と罹病率: population-based study と hospital-based study— 第15回 MPO 研究会、2009年11月(栃木)
- #### G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
難治性血管炎に関する調査研究
分担研究平成21年度終了報告書

東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科 平橋淳一

研究要旨

2009年スウェーデン（ルンド）およびデンマーク（コペンハーゲン）で開催されたANCAワークショップに参加し、ANCA血管炎の臨床および基礎研究の国際動向の把握と海外研究者や臨床家との国際交流を行った。会議での内容については、第一回および第二回の難治性血管炎に関する調査研究班の合同班会議において発表するとともに、日本医事新報社に学術記事として発表した。また、難治性血管炎に関する調査研究班として進行している「抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎の寛解導入治療の現状とその有効性と安全性に関する観察研究（Remit-JAAV）」および「顕微鏡的多発血管炎の寛解維持療法における再燃の危険因子に関する観察研究」に東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科としても参加し、倫理審査委員会に倫理申請を行い承認を得、症例登録を開始している。

A. 研究目的

ANCA血管炎の臨床および基礎研究の国際動向の把握と海外研究者との国際交流を行い、血管炎研究および臨床の世界的動向を国内に広く様々な手段で紹介することにより、プライマリーケア医から各領域の専門家、基礎研究者を対象に啓蒙活動を行う。

B. 研究方法

スウェーデン（ルンド）およびデンマーク（コペンハーゲン）で開催されたANCAワークショップに参加し、血管炎研究の国際的動向を、研究会（9月20日プライマリーケア医が血管炎を診る：自治医大）や出版物（日本医事新報社、血管炎の新分類基準、新治療や発症機構研究の世界的動向）、班会議などを通じて啓蒙活動を行った。

C. 研究結果

上記の方法で報告した内容の概略を示す。ANCAワークショップでは、基礎研究の領域からANCA血管炎の動物モデル、ANCAの産生メカニズム、リツキサンの効果発現メカニズムに関連したB細胞の機能、好中球の獲得免疫系への関与、補体系の関与、ANCAエピトープ等がトピックスとなった。

1. 1980年代にANCAが発見されて以来、*in vitro*におけるANCAの好中球の活性化のメカニズムはかなり明らかにされてきた。しかし、実際にANCAが血管炎のマーカーであるだけでなく病原性があると証明したのは、2002年Chapel HillのXiaoらがMPO欠損マウスを用いて行った研究(J Clin Invest 2002)である。その後、この動物モデルを使ってANCA血管炎の炎症を規定する因子（補体、PI3K, p38や好中球と血管内皮の接着因子など）が*in vivo*の実験系で次々と報告され、この国際会議で

も話題となった。これらの実験系は ANCA 産生より下流の血管炎発症機序を探索するには適しており新しい治療薬の開発のために極めて有用である。

2. ANCA 産生メカニズムについて、最近オーストリアの Kain らの Molecular Mimicry (分子模倣) 説の報告 (Nat. Med 2008) が話題を集めた。グラム陰性菌の FimH という抗原とヒト LAMP (lisosomal membrane protein)-2 が極めて相同性が高いために、この細菌感染をきっかけに産生された FimH に対する抗体が、好中球や血管内皮に発現した LAMP-2 に交差反応することにより血管炎を発症するというものである。さらに、壊死性半月体形成性糸球体腎炎の患者は抗 LAMP-2 抗体の陽性率が高く、その大多数は MPO あるいは PR3-ANCA 陽性であることは興味深い。細菌感染をきっかけに ANCA が産生されるメカニズムを明らかにし、MPO, PR3 に次ぐ第 3 の重要な ANCA 抗原を提唱した報告として話題を集めた。

3. 血管炎の発症メカニズムにおける

Neutrophil と B 細胞の関与が話題となった。B 細胞の表面抗原 CD20 に対する抗体である Rituximab (リツキサンの) の臨床試験における良好な成績から、ANCA 血管炎における B 細胞の機能異常に注目が集まった。リツキサンは B 細胞を一時的に除去するだけでなく、B 細胞の免疫学的性質を正常化し、B 細胞が復活したあとも免疫学的に寛解状態を維持する。一方、好中球は ANCA 血管炎の病理において血管障害をもたらすエフェクター細胞として位置づけられてきた。従来から宿主の防御の第一線に関わる終末分化細胞として、免疫細胞とは一線を画されてきた感がある。(Nat Rev Immunol Nathan C 2006) ところが、2003 年イタリアの Scapini ら (J Exp Med 2003) により、好中球は血管

炎の発症に際して B 細胞活性化因子 (B lymphocyte Stimulator; BLys) を産生して自己免疫に大きく関与することが報告され、BLys はその受容体を含め新しい生物学的製剤開発の分子標的となっている。その後も、MPO-ANCA が好中球を活性化することにより IL-17A をはじめ IL-6 および IL-23 を産生して自己免疫性血管炎の進展に重要な Th17 細胞を誘導するという鈴木ら (J Autoimmun. 2008 :31:79-89) の報告などにより、もはや好中球は自然免疫にとどまらず獲得免疫にも深く関与する細胞であるとの認識が本国際会議においても強調された。

4. 補体の活性化は血管炎の初期誘導に必須ではないが、炎症を増幅するのに極めて重要な因子として働く。補体で世界的に有名な Daha が最新知見を盛り込んだ review を行った。ANCA 血管炎の動物モデルではすでに Chapel Hill のグループが C5a の阻害により血管炎を抑制できることを示しており (JASN 2008)、さらにヒトの ANCA 腎炎の傷害糸球体においても C3d の沈着が顕著であることが示され、補体経路の中でも特に alternative pathway が活性化されていることが最新の知見として発表された。Daha は組織の整合性が破壊されたときに properdin が認識センサーとして機能して補体の alternative pathway が活性化することを最新のトピックスとして解説した。Debate は「ANCA が先か？血管炎が先か？」というテーマで米国 Chapel Hill の Falk, オランダ Groningen の Kallenberg, フランス・パリの Phillippe Lesavre が議論を交わした。前者の例として既に述べた分子模倣性メカニズムによる細菌感染に伴う ANCA 産生や、抗 PR3 抗体陽性ウエゲナー肉芽腫症患者の 60%以上が黄色ブドウ球菌のキャリアーであることなどが紹介された。一方後者の例として、

急速進行性腎炎の原因検索により ANCA 関連腎炎を発見した際、CT 所見で無症状の間質性肺炎の陰影を発見することや、抗糸球体基底膜抗体腎炎の症例に MPO-ANCA を同時に検出することなどが指摘された。これらの現象は、組織障害に続発して ANCA が産生される secondary autoimmunization の例として紹介された。

5. 免疫学者や細菌学者、遺伝学者、呼吸器病学、腎臓病学および膠原病学の専門家など多領域の専門家が集結して議論が交わされた。このような場に参加できたことで、ANCA 血管炎が多臓器疾患であるだけでなく、その病態メカニズムの解明および治療法の確立のためには、世界の基礎および臨床家の総力を結集する必要があることを改めて再認識させられた。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

1. 論文発表

1). Hirahashi J, Hishikawa K, Kaname S, Tsuboi N, Wang Y, Simon DI, Stavrakis G, Shimosawa T, Xiao L, Nagahama Y, Suzuki K, Stavrakis G, Shimosawa T, Fujita T, Mayadas TN. Mac-1 (CD11b/CD18) links inflammation and thrombosis after glomerular injury. *Circulation* 120:1255-65 (2009)

2). 日本医事新報 No. 4472:46-52 血管炎の新分類基準、新治療や発症機構研究の世界的動向 (2010)

2. 学会発表

1. 第52回 日本腎臓学会(横浜)シンポジウム ANCA 関連血管炎と Neutrophil

2. 第15回 MPO 研究会 (栃木:自治医大)

ANCA 関連血管炎・腎炎に対する EPA とアスピリンの併用療法

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

IV. 刊行物一覽

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
山中龍太郎, 佐田憲映, 横野博史	【免疫抑制療法と免疫療法 薬の上手な使い方】 腎炎、腎症の免疫抑制療法 タクロリムス	腎と透析	66巻6号	937-939	2009
Sada KE, Makino H.	Usefulness of ISN/RPS classification of lupus nephritis.	J Korean Med Sci.	24 Suppl	S7-10	2009
Koyama A, Yamagata K, Makino H, Arimura Y, Wada T, Nitta K, Nihei H, Muso E, Taguma Y, Shigematsu H, Sakai H, Tomino Y, Matsuo S: Japan RPGN Registry Group.	A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: etiology, prognosis and treatment diversity.	Clin Exp Nephrol.	Epub		2009
Soga Y, Nose M, Arita N, Komori H, Miyazaki T, Maeda T, Furuya K.	Aneurysms of the renal arteries associated with segmental IgA nephropathy.	Pathology Int.	59 (3)	197-200	2009
Yamashita M, Iwama N, Date F, Chiba R, Ebina M, Miki H, Yamauchi K, Sawai T, Nose M, Sato S, Takahashi T, Ono M.	Characterization of lymphangiogenesis in various stages of idiopathic diffuse alveolar damage.	Human pathology.	40 (4)	542-551	2009
Soga Y, Komori H, Miyazaki T, Arita N, Terada M, Kamada K, Tanaka Y, Fujino T, Hiasa Y, Matsuura B, Onji M, Nose M.	Toll-Like receptor 3 signaling induces chronic pancreatitis through the Fas/Fas ligand-mediated cytotoxicity.	Tohoku J. Exp. Med.	217(3)	175-184	2009
Kamada K, Arita N, Tsubaki T, Takubo N, Fujino T, Soga Y, Miyazaki T, Yamamoto H, Nose M.	Expression of sphingosine kinase 2 in synovial fibroblasts of rheumatoid arthritis contributing to apoptosis by a shingosine analogue, FTY720.	Pathology Int.	59(6)	382-389	2009

Kamao T, Miyazaki T, Soga Y, Komori H, Terada M, Ohashi Y, Nose M.	Genetic disassociation of dacryoadenitis and sialadenitis in a sjögren's syndrome mouse model with common and different susceptibility gene loci.	Invest Ophthalmol Vis Sci.	50(7)	3257-3265	2009
Isobe T, Oda H, Takayanagi N, Kunisue T, Komori H, Arita N, Ueda N, Nose M, Yamada T, Takahashi S, Tanabe S.	Hexabromocyclododecanes in human adipose tissue from Japan.	Environ Chem.	6(4)	328-333	2009
Tanaka Y, Komori H, Mori S, Soga Y, Tsubaki T, Terada M, Miyazaki T, Fujino T, Nakamura S, Kanno H, Sawasaki T, Endo Y, Nose M.	Evaluating the role of rheumatoid factors in the development of rheumatoidarthritis in a mouse model with a newly established ELISA system.	Tohoku J Exp Med.	in press.		2009
鎌田一徳、有田典正、椿崇仁、宮崎龍彦、藤野貴広、能勢真人	関節リウマチの滑膜増殖制御の新展開—マイクロアレーによる制御遺伝子の探索—.	臨床と研究	86(6)	686-692	2009
能勢真人、小森浩章	モデルマウスから学ぶ血管炎のゲノムの仕組み.	J Jpn Coll Angiol.	49(1)	11-16	2009
能勢真人、小森浩章	血管炎発症のポリジーンネットワークモデル.	リウマチ科	42(3)	337-343	2009
Tomaru U, Ishizu A, Murata S, Miyatake Y, Suzuki S, Takahashi S, Kazamaki T, Ohara J, Baba T, Iwasaki S, Fugo K, Otsuka N, Tanaka K, Kasahara M.	Exclusive expression of proteasome subunit $\beta 5t$ in the human thymic cortex.	Blood	113(21)	5186-5191	2009
Sasaki N, Ogawa Y, Iinuma C, Tomaru U, Katsumata K, Otsuka N, Kasahara M, Yoshiki T, Ishizu A.	Human endogenous retrovirus-R env glycoprotein as possible autoantigen in autoimmune disease.	AIDS Res Hum Retroviruses	25(9)	889-896	2009
Ishizu A, Abe A, Miyatake Y, Baba T, Iinuma C, Tomaru U, Yoshiki T.	Cyclic AMP response element binding protein is implicated in IL-6 production from arthritic synovial cells.	Modern Rheumatol (in press)			
石津明洋, 吉木 敬.	env-pXフラットの血管炎発症機序.	脈管学	49(1)	17-20	2009
石津明洋, 外丸詩野, 村井太一, 吉木 敬, 尾崎承一.	MPO-ANCA関連血管炎の予後予測因子の探索.	脈管学	49(1)	45-51	2009

Masuko K, Murata M, Suematsu N, Okamoto K, Yudoh K, Shimizu H, Beppu M, Nakamura H, <u>Kato T.</u>	A suppressive effect of prostaglandin (PG) E2 on the expression of SERPINE1/plasminogen activator inhibitor (PAI)-1 in human articular chondrocytes - an in vitro pilot study.	Open Access Rheumatol Res Rev	1	9-15	2009
Xiang Y, Kurokawa MS, Kanke M, Takakuwa Y, <u>Kato T.</u>	Peptidomics: identification of pathogenic and marker peptides.	Peptidomics Protocol	in press		
Masuko K, Murata M, Yudoh K, <u>Kato T.</u> , Nakamura H.	Anti-inflammatory effects of hyaluronan in arthritis therapy. Not just for viscosity.	Int J General Med	2	77-81	2009
Yudoh K, Karasawa R, Masuko K, <u>Kato T.</u>	Water-soluble fullerene (C60) inhibits the receptor activator of NFκB (RANK)-induced osteoclast differentiation and bone destruction in arthritis.	Int J Nanomed	14	1-7	2009
Hatsugai M, Kurokawa M, Kouro T, Nagai K, Arito M, Masuko K, Suematsu N, Okamoto K, Ito F, <u>Kato T.</u>	Protein profiles of peripheral blood mononuclear cells are useful for differential diagnosis of ulcerative colitis from Crohn's disease.	J Gastroenterol	in press		
Iizuka N, Okamoto K, Matsushita R, Kimura M, Nagai K, Arito M, Kurokawa M, Masuko K, Suematsu N, Hirohata S, <u>Kato T.</u>	Identification of autoantigens specific for systemic lupus erythematosus with central nerve system involvement.	Lupus	in press		
Kaneshiro N, Xiang Y, Nagai K, Kurokawa MS, Okamoto K, Arito M, Masuko K, Yudoh K, Yasuda T, Suematsu N, Kimura K, <u>Kato T.</u>	Comprehensive analysis of short peptides in sera from patients with IgA nephropathy.	Rapid Commun Mass Spect	23	3720-3728	2009
Sugiyama-Fukamatsu H, Suzuki N, Nakanishi G, <u>Iwatsuki K</u>	Epidermolysis bullosa nevus arising in a patient with Dowling-Meara type epidermolysis bullosa simplex with a novel K5 mutation.	J Dermatol	36	447-452	2009

Morizane S, Setsu N, Yamamoto Y, Hamada T, Nakanishi G, Asagoe K, <u>Iwatsuki K</u>	Ichthyosiform eruptions in association with primary cutaneous T-cell lymphomas.	Brit J Dermatol	161	115-120	2009
Kimura H, Miyake K, Yamauchi Y, Nishiyama K, Iwata S, <u>Iwatsuki K</u> , Gotoh K, Kojima S, Ito Y, Nishiyama Y	Identification of Epstein-Barr virus (EBV)-infected lymphocyte subtypes by flow cytometric in situ hybridization in EBV-associated lymphoproliferative diseases.	J Infectious Diseases	200	1078-1087	2009
Senoh A, Tokuyama Y, Nakayama Y, Fujii K, <u>Iwatsuki K</u>	Erythema multiforme-like contact reaction due to liquid formulated 2,2-dibromo-3-nitripropionamide (DBNPA): Involvement of cytotoxic T-lymphocyte reaction.	Clin Exp Dermatol	34	e732-736	2009
Anagai M, Ikeda S, Shimizu H, Iizuka H, Hanada K, Aiba S, Kaneko F, Izaki S, Tamaki K, Ikezawa Z, Takigawa M, Seishima M, Tanaka T, Miyachi Y, Katayama I, Horiguchi Y, Miyagawa S, Furukawa F, Iwatsuki K, Hide M, Tokura Y, Furue M, Hashimoto T, Ihn H, Fuji	A randomized double-blind trial of intravenous immunoglobulin for pemphigus.	J Am Acad Dermatol	60	595-603	2009
Suzuki R, Suzumiya J, Yamaguchi M, Nakamura S, Kameoka J, Kojima H, Abe M, Kinoshita T, Yoshino T, <u>Iwatsuki K</u> , Kagami Y, Tsuzuki T, Kurokawa M, Ito K, Kawa K, Oshimi K for the NK-cell Tumor Study Group.	Prognostic factors for mature natural killer (NK) cell neoplasms: aggressive NK cell leukemia and extranodal NK cell lymphoma, nasal type.	Annals of Oncology	Epub ahead of print		2009
Tanaka N, Dainichi T, Ohyama B, Yasumoto S, Ono T, <u>Iwatsuki K</u> , Elfert S, Fritsch A, Brunckner-Tuderman L, Hashimoto T	A case of epidermolysis bullosa acquisita with clinical features of Brunsting-Perry pemphigoid showing an excellent response to colchicine.	J Am Acad Dermatol	61	715-719	2009

Makanishi G, Fujii K, Asagoe K, <u>Iwatsuki K</u>	Human papillomavirus genome integration in multifocal vulvar Bowen's disease and squamous cell carcinoma.	Clin Exp Dermatol	34	e965-967	2009
Yasuyuki AMOH, LingnaI, KenseiKATSUOKA, RobertM. HOFFMAN	Multipotent nestin-expressing hair follicle stem cells	Journal of Dermatology	36		2009
Yasuyuki Amoh, Maho Kanoh, Shiro Niiyama, Yuko Hamada, Katsumasa Kawahara, Yuichi Sato, Robert M. Hoffman, Kensei Katsuoka	Human Hair Follicle Pluripotent Stem (hfPS) Cells Promote Regeneration of Peripheral-Nerve Injury: An Advantageous Alternative to ES and iPS Cells	Journal of Cellular Biochemistry	107	1016-1020	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, Sumida T, Tsuchiya N.	Replication of the association between <i>C8orf13-BLK</i> region and systemic lupus erythematosus in a Japanese population.	Arthritis Rheum	60	553-558	2009
Ito I, Kawasaki A, Ito S, Kondo Y, Sugihara M, Horikoshi M, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Tsutsumi A, Takasaki Y, Hashimoto H, Matsuta K, Sumida T, Tsuchiya N.	Replication of association between <i>FAM167A (C8orf13)-BLK</i> region and rheumatoid arthritis in a Japanese population.	Ann Rheum Dis	Published Online First: 9 September 2009. doi:10.1136/ard.2009.121600		2009
Ito I, Kawaguchi K, Kawasaki A, Hasegawa M, Ohashi J, Kawamoto M, Fujimoto M, Takehara K, Sato S, Hara M, Tsuchiya N.	Association of <i>FAM167A (C8orf13) - BLK</i> region with	Arthritis Rheum	in press		
土屋尚之	日本人集団における顕微鏡的多発血管炎の疾患感受性遺伝子解析	日本脈管学会	49	31-37	2009

Klosek SK, Nakashiro K, Hara S, Goda H, Hasegawa H, Hamakawa H.	CD151 regulates HGF-stimulated morphogenesis of human breast cancer cells.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	379(4)	1097-100	2009
Tanimoto K, Yakusijin Y, Fujiwara H, Otsuka M, Sugita A, Sakai A, Hato T, Hasegawa H, Yasukawa M.	Clinical significance of co-expression of CD21 and LFA-1 in B-cell lymphoma.	Int. J. Hematol.	89(4)	497-507	2009
Iida Y, Komai H, Obitsu Y, and Shigematsu H	Successful coil embolization for rupture of the subclavian artery associated with Ehlers-Danlos syndrome type IV	Journal of Vascular Surgery	50:1191-5		2009
Iwahashi T, Obitsu Y, Koizumi N, Shiraishi Y, Shigematsu H	Clinical comparison of two different types of bifurcated graft for postoperative baPWV and ABI	International Angiology	28(3)	232-237	2009
Matsuo H, Shigematsu H	Patient-based outcomes using the Walking Impairment Questionnaire for patients with peripheral arterial occlusive disease treated with Lipo-PGE1	Circ J	74(2)	365-70	2009
Hirose K, Chikamori T, Hida S, Tanaka H, Igarashi Y, Watanabe Y, Kizumi N, Kawaguchi S, Obitsu Y, Shigematsu H and Yamashina A	Prevention of coronary heart disease in patients with aortic aneurysm and/or peripheral artery disease.	Am J Cardiol	103	1215-1220	2009
磯部光章	高安病 ～最近の話題から～	あけぼの	21		2009

小林昌義, 古森公浩	動脈硬化に対する細胞移植療法、Therapeutic angiogenesis for the patients with peripheral arterial disease	総合臨床	VOL. 58 NO. 8	1817-1819	2009
山之内大, 古森公浩	特集 喫煙の呼吸器・循環器に及ぼす影響-エビデンスに基づいて 喫煙と動脈疾患の関連について	「呼吸と循環」	Vol. 57 No. 10	1027-1032	2009
古森公浩	末梢動脈閉塞症に対する最新の治療戦略	週刊日本医事新報	Vol. 4467	57-63	2009
Akio Kodama, Kimihiro Komori, Keisuke Hattori, Dai Yamanouchi, Junko Kajikuri, Takeo Itoh	Sarpogrelate hydrochloride reduced intimal hyperplasia in experimental rabbit vein graft	J Vasc Surg	49	1272-81	2009
Akio Kodama, Kimihiro Komori, Junko Kajikuri, Takeo Itoh	Chronic treatment of hydroxytryptamine type 2a receptor antagonist sarpogrelate hydrochloride modulates the vasoreactivity of serotonin in experimental rabbit vein grafts	J Vasc Surg	50	617-25	2009
川嶋聡子, 有村義宏, 中林公正, 山田 明	MPO-ANCA関連血管炎における糸球体内MPO陽性細胞および細胞外MPOについての腎病理組織学的検討.	日腎会誌	51	56-67,	2009
有村義宏, 川嶋聡子, 吉原堅	ANCA関連血管炎とRPGN.	日腎会誌	51	88-93,	2009
有村義宏	見逃しやすい臨床症候群—急速進行性腎炎症候群—	三鷹医人往来		15-19,	2009
有村義宏, 川嶋聡子, 吉原堅	急速進行性糸球体腎炎 ANCA関連血管炎とRPGN.	日本腎臓学会誌	51(2)	88-93,	2009
有村義宏	免疫抑制療法と免疫療法—薬の上手な使い方— 腎炎, 腎症の免疫抑制療法.	腎と透析	66	927-930,	2009
岩澤彰子, 池谷紀子, 齋藤督芸, 要伸也, 有村義宏, 山田明, 小川勝	症例報告 維持透析導入後も18年間MPO-ANCA高値が維持し、肺胞出血で再燃した顕微鏡的多発血管炎の1例.	透析会誌	42(10)	777-783,	2009
有村義宏	腎症の免疫抑制療法 総論 ミゾリビン(ブレディニン).	腎と透析	66(6)	927-945	2009
吉原堅, 有村義宏	血液・膠原病 抗好中球細胞質抗体—ANCA.	診断と治療	97(9)	1911-1915,	2009

Koyama A, Yamagata K, Makino H, Arimura Y, Wada T, Nitta K, Nihei H, Muso E, Taguma Y, Shigematsu H, Sakai H, Tomino Y, Matsuo S; Japan RPGN Registry Group.	A nationwide survey of rapidly progressive glomerulonephritis in Japan: etiology, prognosis and treatment diversity.	Clin Exp Nephrol.	13 (6)	633-50	2009
Nakabayashi K, Arimura Y, Yoshihara K, Fukuoka T, Karube M, Yamato T, Koji H, Ikegaya N, Ohtuka T, Kawashima S, Sudo M, Yamada A.	Classification of clinical subtypes, patient survival, kidney prognosis, and relapse in patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: a single-center experience.	Mod Rheumatol.	19 (4)	420-6	2009
Nakabayashi K, Sumiishi A, Sano K, Fujioka Y, Yamada A, Karube M, Koji H, Arimura Y, Nagasawa T.	Tubulointerstitial nephritis without glomerular lesions in three patients with myeloperoxidase-ANCA-associated vasculitis.	Clin Exp Nephrol.	13	605-613	2009
Kuhara T, Watanabe D, Iwahori Y, Tamada Y, Yamamura M, Matsumoto Y.	Psoriasisiform and pustular eruption induced by etanercept and infliximab.	Eur J Dermatol	19 (4)	388-389	2009
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 (4)	351-357	2009
山村昌弘	連載 サイトカインと炎症性疾患・自己免疫疾患—その病態における役割と治療展開— 第1回 関節リウマチ。	炎症と免疫	17 (2)	223-230	2009
山村昌弘	特集 内科医が診る関節リウマチ—State of Art— 関節リウマチの治療薬の適応と禁忌—TNF阻害療法施行ガイドライン	内科	103 (4):	664-668	2009
山村昌弘	診断指針と活用の実際 関節リウマチに対する生物学的製剤の適正使用。	日本内科学会誌	98 (4)	894-898	2009
山村昌弘	解説 ANCA関連血管炎のアウトカム—欧州血管炎グループ (EUVAS) によるシステマティックレビュー	リウマチ科	42 (2)	223-228	2009
山村昌弘	Q&A HBVキャリアアの関節リウマチの治療。	日本医事新報	4438	78-79	2009

山村昌弘	特集 関節リウマチー早期治療のインパクトとピット フォーラム. 治療薬解説 メトトレキサートー関節リウマ チにおける使い方とリスクマネジメント.	Current Therapy	27 (6)	62-67	2009
向井知之, 高橋美裕希, 服部大哉, 河島昌典, 岩堀祐介, 山村 昌弘	中年期に診断された胸筋鎖関節病変を伴う強直性脊椎炎 の2例.	日本脊痛関節炎学会誌	1 (2)	69-73	2009
山村昌弘	特集 わが国で使用可能な関節リウマチに対する生物学 的製剤のエビデンスを整理する. トシリズマブー欧米の エビデンス (CHARISMA, OPTION, TOWARD, AMBITION, RADIATE, LITHE試験).	リウマチ科	42 (3)	295-301	2009
Yoshinaga Ito, Takashi Usui, Shio Kobayashi, Mikiko Iguchi-Hashimoto, Hiromu Ito, Hiroyuki Yoshitomi, Takashi Nakamura, Masakazu Shimizu, Daisuke Kawabata, Naichiro Yukawa, Motomu Hashimoto, Noriko Sakaguchi, Shimon Sakaguchi, Hajime Yoshifuji, Takaki No	$\gamma \delta$ T cells are the predominant source of IL-17 in the affected joints of collagen-induced arthritis, but not in rheumatoid arthritis.	Arthritis Rheum	60	2294-2303	2009
Takao Fujii, Masato Okada, Yoshimasa Fujita, Takeshi Sato, Masao Tanaka, Takashi Usui, Hisanori Umehara, and Tsuneo Mimori.	Vaccination with autoreactive CD4+Th1 clones in lupus-prone MRL/Mp-Fas ^{lpr} /lpr mice.	J Autoimmun	33	125-134	2009
Toshiyuki Kitaori, Hiromu Ito, Hiroyuki Yoshitomi, Tomoki Aoyama, Takao Fujii, Tsuneo Mimori, Takashi Nakamura.	Severe erosive arthropathy requiring surgical treatments in systemic lupus erythematosus.	Mod Rheumatol	19	431-436	2009

Sumiyuki Mii, Ritsuko Kobayashi, Toshiaki Nakano, Harumi Harada, Masato Okada, Yukio Matsui, Takao Fujii, Hikaru Eto.	A histopathologic study of mechanic' s hands associated with dermatomyositis: a report of five cases.	Int J Dermatol	48	1117-1182	2009
藤井 隆夫、岡本 洋子、小林 勝哉、井上 治久、高橋 良輔、三森 経世。	内科医が診る関節リウマチ -State of Art-. 生物学的製剤は進行性多巣性白質脳症 (PML) を誘発するか？	内科	4	725-728	2009
藤井 隆夫、三森 経世、小林 民雄、山下 雅樹、恒川 伸二、藤井 義久、清水 喜久男。	リウマチ性疾患の診療で行われる臨床検査。抗U1RNP抗体と抗Sm抗体 -改良型ELISAについて-	リウマチ科	41	459-463	2009
藤井 隆夫。	膠原病・リウマチ性疾患診療のより深い理解を目指して。I. 診断を下すために。4. 持続する炎症所見への対応。	日本内科学会誌	98	2440-2445	2009
山中龍太郎、佐田憲映、榎野博史	【免疫抑制療法と免疫療法 薬の上手な使い方】 腎炎、腎症の免疫抑制療法 タクロリムス	腎と透析	66巻6号	937-939	2009
Sada KE, Makino H.	Usefulness of ISN/RPS classification of lupus nephritis.	J Korean Med Sci.	24 Suppl	S7-10	2009
山田秀裕	ウェグナー肉芽腫症診療ー最近の動向ー	呼吸	28(2)	133-137	2009
山田秀裕、尾崎承一	血管炎症候群	日本臨床	67(3)	507-510	2009
山田秀裕、尾崎承一	小型血管炎	呼吸器症候群 (第2版) 別冊 日本臨床	別冊	401-403	2009
中野弘雅、柴田朋彦、三富博文、小川仁史、笹 由里、勝山直興、山田秀裕、尾崎承一、神野崇生	筋に特徴的な造影MRI所見を呈した皮膚型結節性多発動脈炎の一例	臨床リウマチ別冊	21(1)		2009
山田秀裕、小川仁史、伊東 宏	関節リウマチに伴う合併症の対策	臨床と研究	86(6)	52-56	2009

山田秀裕	難治性血管炎の新規治療法	脈管学	49(1)	75-79	2009
山田秀裕	顕微鏡的多発血管炎に伴う間質性肺炎の診断と治療	リウマチ科	42(2)	159-163	2009
山田秀裕、尾崎承一	血管炎症候群	医学のあゆみ	230(9)	746-749	2009
永瀬裕子、山田秀裕	過敏性血管炎	日本臨牀	67(11)別冊	2148-2151	2009
山田秀裕	強皮症に併発した孤発性PAH症例—PAH発症以前の病態進行の早期予測	モダンフイジシャン	29	70-72	2009
山田秀裕	膠原病性肺高血圧症	総合臨牀	58(11)	2271-2275	2009
Ooka S, Maeda A, Ito H, Omata M, Yamada H, Ozaki S.	Treatment of refractory retrobulbar granuloma with rituximab in a patient with ANCA-negative Wegener's granulomatosis: a case report.	Mod Rheumatol	19	80-83	2009
Nozawa K, Fritzlner MJ, Takasaki Y, Wood MR, Chan EKL	Co-clustering of Golgi complex and other cytoplasmic organelles to crescentic region of half-moon nuclei during apoptosis	Cell Biol Int	33	148-157	2009
Nozawa K, Ikeda K, Satoh M, Reeves WH, Stewart CM, Li YC, Yen TJ, Rios RM, Takamori K, Ogawa H, Sekigawa I, Takasaki Y, Chan EK	Autoantibody to NA14 is an independent marker primarily for Sjogren's syndrome	Front Biosci	14	3733-3739	2009
Morimoto S, Tokano Y, Nakano S, Watanabe T, Tamayama Y, Mitsuo A, Suzuki J, Kaneko H, Sekigawa I, Takasaki Y	Chemoattractant mechanism of Th1 cells in class III and IV lupus nephritis	Autoimmunity	42	143-149	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, Sumida T, Tsuchiya N	Replication of the association between the C8orf13-BLK region and systemic lupus erythematosus in a Japanese population	Arthritis Rheum	60	553-558	2009
Ogasawara M, Oda K, Yamaji K, Takasaki Y	Polyarticular septic arthritis with bilateral psoas abscesses following acupuncture	Acupunct Med	27	81-82	2009
Santiago-Raber ML, Amano H, Amano E, Baudino L, Otani M, Lin Q, Nimmerjahn F, Verbeek JS, Ravetch JV, Takasaki Y, Hirose S, Izui S	Fcγ receptor-dependent expansion of a hyperactive monocyte subset in lupus-prone mice	Arthritis Rheum	60	2408-2417	2009

Matsushita M, Matsudaira R, Ikeda K, Nawata M, Tamura N, Takasaki Y	Anti-proteasome activator 28 α is a novel anti-cytoplasmic antibody in patients with systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome	Mod Rheumatol	19	622-628	2009
Nozawa K, Fujishiro M, Kawasaki M, Kaneko H, Iwabuchi K, Yanagida M, Suzuki F, Miyazawa K, Takasaki Y, Ogawa H, Takamori K, Sekigawa I	Connective tissue growth factor promotes articular damage by increased osteoclastogenesis in patients with rheumatoid arthritis	Arthritis Research & Therapy	11	R174	2009
Kawasaki M, Sekigawa I, Nozawa K, Kaneko H, Takasaki Y, Takamori K, Ogawa H	Changes in the gene expression of peripheral blood mononuclear cells during the menstrual cycle of females is associated with a gender bias in the incidence of systemic lupus erythematosus	Clin Exp Rheumatol	27	260-266	2009
Morimoto S, Watanabe T, Lee S, Amano H, Kanmaru Y, Ohsawa I, Tomino Y, Takasaki Y	Improvement of rapidly progressive lupus nephritis associated MPO-ANCA with tacrolimus	Mod Rheumatol			In press
Kon T, Yamaji K, Sugimoto K, Ogasawara M, Kenpe K, Ogasawara H, Yang KS, Tsuda H, Matsumoto T, Hashimoto H, Takasaki Y	Investigation of pathological and clinical features of lupus nephritis in 73 autopsied cases with systemic lupus erythematosus	Mod Rheumatol			In press
Sekiya F, Yamaji K, Yang K, Tsuda H, Takasaki Y	Investigation of occurrence of osteonecrosis of the femoral head after increasing corticosteroids in patients with recurring systemic lupus erythematosus	Rheumatol Int			In press
Nozawa K, Kaneko H, Itoh T, Katsura Y, Noguchi M, Suzuki F, Takasaki Y, Ogawa H, Takamori K, Sekigawa I	Synchronous malignant B-cell lymphoma and gastric tubular adenocarcinoma associated with paraneoplastic cutaneous vasculitis: hyper eosinophilic syndrome with mixed cryoglobulinemia is an important sign of paraneoplastic syndrome	Rare Tumors			In press

木さよ子, 高谷真由美, 田邊雅美, 高崎芳成	外来通院中の全身性エリテマトーデス患者の認知する療養上の困難と関連要因	順天堂大学医療看護学部 医療看護研究	5	30-39	2009
輪健太郎, 名切 裕, 李 鐘頌, 天野浩文, 森本真司, 田村直人, 戸叶嘉明, 高崎芳成	ニューモシスチス肺炎の予防基準の有用性に関する検討	日臨会誌	54	256-262	2009
高崎芳成	リウマチ・膠原病の疫学	日本臨牀	67	458-462	2009
高崎芳成	膠原病と自己抗体	臨床リウマチ	21	12-15	2009
松下雅和, 高崎芳成	難治性疾患における自己抗体	東京内科医学会誌	24	191-196	2009
高崎芳成	ステロイド薬の使い方とピットフォール	Current Therapy	27	25-29	2009
高崎芳成	抗CCP抗体—早期RAの診断と予後の予測に役立つか	リウマチ科	41	451-458	2009
高崎芳成	美容形成術と膠原病肺病変	臨床呼吸器カンファレンス 報告 ヒト・アジュバント病および異物誘起性肺疾患	47	20-25	2009
池田圭吾, 田村直人, 高崎芳成	SLEにおけるmicroRNA	リウマチ科	42	127-132	2009
高崎芳成	インブリキシマブ—欧米のエビデンス (ATTRACT, ASPIRE, TNF20, BeSt)	リウマチ科	42	249-256	2009
Imachi H, Murao K, Dobashi H, Bhuyan MM, Cao X, Kontani K, Niki S, Murazawa C, Nakajima H, Kohno N, Yamashita H, Iwase H, Hayashi SI, Ishida T, Yamauchi A.	Menin, a product of the MEN1 gene, binds to estrogen receptor to enhance its activity in breast cancer cells: possibility of a novel predictive factor for tamoxifen resistance.	Breast Cancer Res Treat.			2009
Masugata H, Senda S, Himoto T, Murao K, Dobashi H, Kitano Y, Okuyama H, Inukai M, Hosomi N, Kohno M, Nishiyama Y, Kohno T, Goda F.	Detection of increased arterial stiffness in a patient with early stage of large vessel vasculitis by measuring cardio-ankle vascular index.	Tohoku J Exp Med.	219(2)	101-5	2009
Moriue T, Yoneda K, Moriue J, Nakai K, Yokoi I, Fujita N, Miyamoto I, Kittaka K, Dobashi H, Kubota Y.	Primary cutaneous nocardiosis in a patient with Evans' Syndrome.	Eur J Dermatol.	19(6)	644-5	2009