

は ETN の継続投与は、TNF 阻害薬非曝露と比較して重篤感染症発現リスクを有意に上昇させることを明らかにした。TNF 阻害薬投与時は、開始前のスクリーニング、感染リスク軽減対策のみならず、投与期間中も継続した感染症に対するモニタリングおよび患者教育が治療継続のために重要である。

本研究は、以下の REAL 研究参加医療機関との共同研究である。東京警察病院、北海道大学第 2 内科、産業医科大学第一内科、国立病院機構相模原病院、京都大学免疫・膠原病内科、横浜市立大学リウマチ・血液・感染症内科、順天堂大学膠原病内科、長崎大学第一内科、東京都立健康長寿医療センター、筑波大学膠原病リウマチアレルギー内科、東京大学アレルギー・リウマチ内科、青梅市立総合病院、東京医科大学リウマチ・膠原病内科、香川大学第一内科、神戸大学リウマチセンター、神戸大学整形外科、東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター、国立病院機構長崎医療センター、東京都立墨東病院

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamazaki H, Nanki T, Miyasaka N, Harigai, M. Methotrexate and

trimethoprim-sulfamethoxazole use for PCP prophylaxis. J Rheumatol, In press.

2. Ryoko Sakai, Yukiko Komano, Michi Tanaka, Toshihiro Nanki, Ryuji Koike, Atsuo Nakajima, Tatsuya Atsumi, Shinsuke Yasuda, Yoshiya Tanaka, Kazuyoshi Saito, Shigeto Tohma, Takao Fujii, Atsushi Ihata, Naoto Tamura, Atsushi Kawakami, Takahiko Sugihara, Satoshi Ito, Nobuyuki Miyasaka, Masayoshi Harigai, for the REAL Study Group. The REAL database reveals no significant risk for serious infection during treatment with methotrexate over 8 mg/week in patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol, in press

2. 学会発表

1. Sakai R, et al. Incidence and risk factors of serious infections in the long-term in patients with rheumatoid arthritis (RA) receiving tumor necrosis factor (TNF) antagonists using the REAL database in Japan. EULAR 2010, Rome, Italy

H. 知的財産権の出願・登録

なし

表 1 曝露群と非曝露群の観察開始時における臨床的特徴の比較

	曝露群	非曝露群	p 値
平均年齢	56.3	59.3	<0.001
女性(%)	82.0	83.2	0.570
平均罹病期間	9.5	8.9	0.005
平均 DAS28 (3/CRP)	3.9	2.9	<0.001
平均 MTX 投与量(mg/週)	7.6	6.4	<0.001
MTX 投与量 8mg/週超(%)	10.6	4.4	<0.001
平均 PSL 投与量(mg/日)	5.7	4.6	<0.001
PSL 換算 10mg/日以上	9.1	1.9	<0.001
慢性肺疾患	21.6	18.7	0.289
糖尿病	12.0	5.8	<0.001

PSL=プレドニゾロン

表 2 重篤感染症発現に関連する患者背景因子

患者背景因子	相対リスク	p 値
IFX または ETN の 継続使用	1.98 (1.25-3.21)	0.00415
年齢 (10 歳増加当たり)	1.45 (1.21-1.77)	<0.001
慢性肺疾患合併	1.78 (1.16-2.71)	0.00804
観察期間中の平均 DAS (3/CRP) (1.0 増加当たり)	1.35 (1.04-1.73)	0.022
観察期間中の平均 MTX 投与量>8mg/週 (vs. MTX 非使用)	2.16 (1.17-3.91)	0.0121
観察期間中の平均 PSL 投与量≥10mg/日 (vs. PSL 非使用)	2.51 (1.10-5.55)	0.0251

IFX=インフリキシマブ、ETN=エタネルセプト

SURPRISE 試験をベースにした生物学的製剤の薬剤経済評価の実施可能性に関する研究

研究分担者 津谷喜一郎 東京大学大学院薬学系研究科・医薬政策学 特任教授
研究協力者 五十嵐 中 東京大学大学院薬学系研究科・医薬政策学 特任助教

研究要旨

日本で進行中のトシリズマブに関する SURPRISE 試験をベースにした生物学的製剤の薬剤経済評価の可能性について、海外の研究のレビューを含めて考察した。2010年11月現在 Pubmed および NHS-EED には、医療経済評価研究の掲載はなかったが、NICE の医療技術評価において、トシリズマブと MTX の併用療法は費用対効果に優れるという結果が公表されている。日本での臨床試験の結果を利用することで、同様に費用対効果を実証できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

日本で進行中の臨床試験をベースにした生物学的製剤の薬剤経済評価の可能性について、海外の研究のレビューを含めて考察した。

B. 研究方法

SURPRISE 試験は、RA 患者についてメトトレキサート (MTX) 併用下でのトシリズマブ (アクテムラ) の有効性及び安全性と、寛解後の休薬可能性とを、トシリズマブ単剤をコントロールにおいて評価する臨床試験である。

この SURPRISE 試験について、試験結果を利用した薬剤経済評価の実施可能性を、海外での薬剤経済評価研究をレビューすることにより探索した。

具体的には、

1) Pubmed

2) NHS-EED (National Health Service – Economic Evaluation Database)

英国ヨーク大学が作成している医療経済評価に特化したデータベースで、コストと健康アウトカム双方をコントロールにおいて比較した「完全な経済評価」(full economic evaluation: FEE)のみ、独自の構造化抄録を付与している。

3) NIC (National Institute for Health and Clinical Excellence)のデータベース

英国の国民保健サービス (National Health Service) に関し、NHS での給付の可否について医療経済評価 (Health Technology Assessment: HTA) を実施し、勧告 (recommendation) を出す機関

の3つを検索した。

(倫理面への配慮)

本年度はデータベース検索及び文献レビューを中心とした研究のため、倫理面の問題は発生しない。

C. 研究結果

1) Pubmed と 2) NHS-EED については、2010年11月現在、トシリズマブについての医療経済評価の掲載はなかった。

3) NICE の医療技術評価については、2010年8月25日付けでトシリズマブに関する HTA の結果が掲載されていた (TA198. Tocilizumab for the treatment of rheumatoid arthritis)。

トシリズマブの評価は、「条件的推奨」である。具体的には、

- i) DMARDs 不応の RA 患者に用いることは、推奨しない。
- ii) TNF- α 抗体・TNF- α 受容体制剤不応の RA 患者に用いることは、推奨しない。
- iii) TNF- α 抗体・TNF- α 受容体制剤不応で、なおかつリツキシマブに不応の RA 患者に対しては、トシリズマブ+MTX を用いることは推奨するが、トシリズマブ単剤の使用は推奨しない。

ーとなっている。すなわち、DMARDs \rightarrow TNF α 抗体・受容体 \rightarrow リツキシマブを使用したのちの、「第四の選択」として、トシリズマブ+MTX の使用が推奨されている。

費用対効果の推計については、HAQ スコアの長期改善から獲得 QALY を推計している。トシリズマブ+MTX の、リツキシマブに対する 1QALY 獲得あたりの ICER は 27,000 ポンド/QALY で、閾値である 30,000 ポンドを下回った。一方で、トシリズマブ単剤投与は費用対効果に劣るとされ、推奨されていない。

なお、寛解に伴うトシリズマブの中止可能性については、考慮されていない。

なお日本で上市されているその他の生物学的製剤については、アバタセプト以外の 3 剤 (インフリキシマブ、アダリムマブ、エタネルセプト) について医療技術評価がなされている (TA130, Adalimumab, etanercept and infliximab)。

TA130 では、DAS28 が 5.1 以上で、なおかつ MTX を含む 2 剤以上の DMARDs の使用経験がある RA 患者について、MTX と併用で生物学的製剤を使用することを推奨している。

D. 考察

トシリズマブは日本で開発された生物学的製剤であることもあり、他の製剤と比較して、医療経済評価に関する研究は NICE の実施したもののみである。

NICE の推計ではアウトカム指標である QALY については、HAQ スコアから換算してもとめられており、なおかつ中止可能性については吟味されていない。

これと日本の状況とを比較すると、HAQ スコアからの QALY 推計は、データが整備されたことから、日本でも実施が可能である。長期のスコア推計が今後の課題となる。また SURPRISE 試験のテーマである MTX 併用のメリットが海外で医療経済的にも示されていることは、今後の医療経済評価の方向性を定める意味で、意義深いものと考えられる。

E. 結論

公的な医療技術評価機関 NICE が、トシリズマブと MTX の併用が費用対効果に優れることを示している。日本での臨床試験の結果を利用することで、同様に費用対効果を実証できる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 津谷喜一郎, 五十嵐中, 白岩 健. 分子標的薬の薬剤経済学. 日本臨床 2010; 68 (10); 1923-28.

2. 学会発表

1. Igarashi A, Kikuta K, Hoshi D, Tanaka E, Yamanaka H, Tsutani K. Conjoint analysis of reduction of co-payment rate of national health insurance system in JAPAN. ISPOR 13th Annual European Congress, Prague, Czech. 7 Nov. 2010. Value in Health 2010; 13 (7): A315.

H. 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

関節リウマチに対する生物学的製剤の作用機序、投与方法、治療効果等に関する研究
研究項目：遺伝性自己炎症症候群解析結果を利用した関節リウマチの病態に関する基礎研究

分担研究者 井田 弘明（久留米大学医学部呼吸器・神経・膠原病内科 教授）
研究協力者 有馬 和彦（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 助教）
吉浦 孝一郎（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 教授）
金澤 伸雄（和歌山県立医科大学皮膚科 講師）
村田 茂穂（東京大学大学院薬学系研究科 教授）
福田 孝昭（久留米大学医療センター 教授）

研究要旨

遺伝子がコードするタンパク質の異常と臨床症状が直結する遺伝性自己炎症症候群の解析結果を、慢性炎症と骨破壊が中心である関節リウマチの病態解析に役立てることを目的として研究を行った。両親が血族結婚で 1) 慢性炎症が持続する疾患、2) 関節破壊が進行する疾患を選定し、遺伝子解析を行った。慢性炎症が持続する中條-西村症候群は、免疫プロテアソームの一つのサブユニットの変異であることが証明できた。変異タンパクは、プロテアソーム複合体の蛋白分解活性を著しく低下させていた。その結果、患者病変組織にユビキチン化タンパク質の蓄積がみられた。つまり、中條-西村症候群は、プロテアソーム機能不全症であった。プロテアソーム機能が、炎症とどのように関わっているか、今後検討することによって関節リウマチの病態解析に役立てたい。

A. 研究目的

関節リウマチ（RA）において炎症が持続する原因、骨破壊が進行する原因はまだよく解明されていない。予後不良因子の同定、生物学的製剤の選択、臨床的・画像的・機能的寛解を目指すにあたり、慢性炎症、骨破壊の機序を解明することは重要である。私たちはこれまで、遺伝子異常が原因で様々な症状をきたす自己炎症症候群の研究を行ってきた。本研究では、RA の病態解析に常染色体劣性遺伝形式を示す遺伝疾患の解析が役立つか検討することを目的とした。

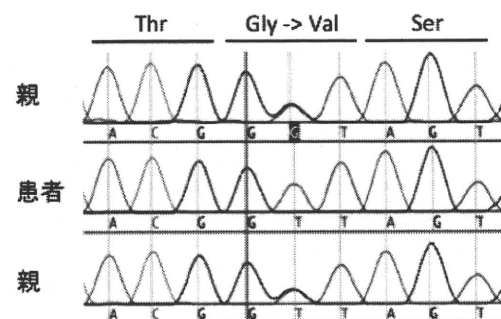
B. 研究方法

両親が血族結婚で 1) 慢性炎症が持続する疾患、2) 関節破壊が進行する疾患を選定し、臨床症状の解析、遺伝子解析(GeneChip アレイを用いて SNPs による homozygosity

mapping)を行った。対象は、1) 中條-西村症候群患者、2) 関節破壊が進行する RA 患者。

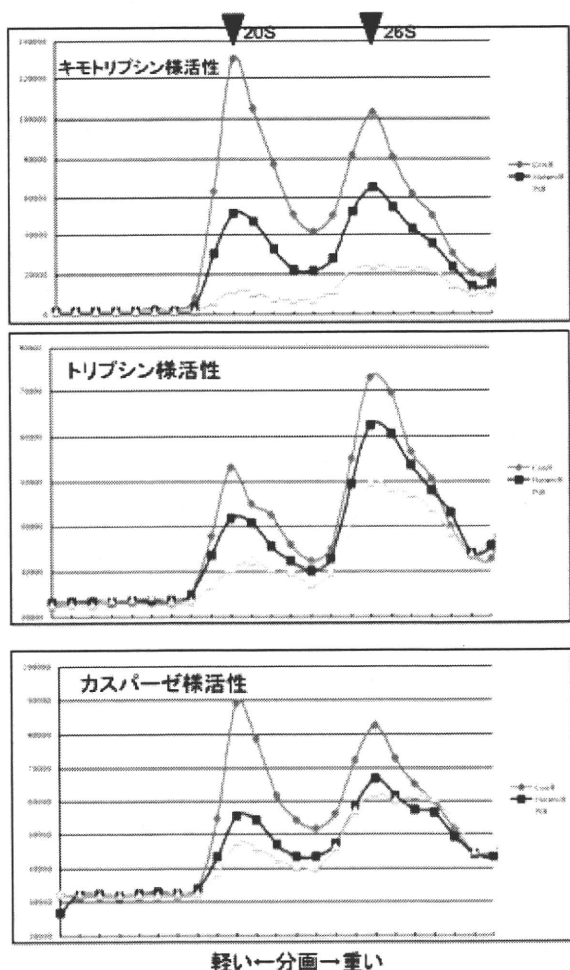
C. 研究結果

1) 中條-西村症候群 ; homozygosity mapping によって、全ゲノム中の一箇所 1.1 Mb が候補領域と考えられ、そこに存在する 53 遺伝子すべてについて変異解析をおこなった。PSMB8 (NM_148919 in NCBI database) 遺伝子のエキソン 5 の nonsynonymous (ミスセンス) 変異であった (下図)。



塩基配列上では 602 (602G>T) と表記され、アミノ酸としては Gly201Val (G201V) と表記される。免疫プロテアソームの一つのサブユニット LMP7($\beta 5i$)の変異であった。

患者細胞株 (EB transformed B cell) を樹立し、機能解析を行った。グリセオール濃度勾配を用いた超遠心法により 20S プロテアソームと 26S プロテアソーム分画の活性ピークが良好に描出され、その活性を失うことなく良好な分離できた。下図に示すように、20S プロテアソームコアユニットと二つの 19S 制御ユニットが結合して、成熟した 26S プロテアソームの両分画において、キモトリプシン様、トリプシン様、カスパーゼ様活性は全て、中條-西村症候群患者由来の細胞株において低下していた。つまり、変異タンパクはプロテアソーム複合体のタンパク分解活性を著しく低下させていた。



患者病変組織を解析したところ、プロテアソーム機能不全の結果を反映して、病変組織にユビキチン化タンパク質の蓄積がみられた。また、保因者においても活性低下を認めた。

2) 関節破壊進行 RA ; 現在遺伝子解析中である。

D. 考察

血族結婚で常染色体劣性遺伝形式を示す 2 つの疾患を 1) 慢性炎症モデル、2) 骨破壊モデルと位置づけた。今後、RA の病態に疾患責任分子がどのように関わっているか、解析を進める予定である。本研究は、多くの症例を網羅的に遺伝子解析・蛋白解析する手法と対峙する解析方法である。今後の研究計画を記載する。

1) 中條-西村症候群 ; ヒトにおいて 570 余りのユビキチン結合酵素遺伝子が予想されている。ユビキチン化により制御される全ての分子生物学的現象が解析対象となるが、本研究では以下の 3 項目を検討する、i) RA 患者における遺伝子解析 (保因者比率と多型解析)、ii) プロテアソームの酵素活性の検討 (RA 患者の末梢血、滑膜細胞)、iii) RA 滑膜組織におけるプロテアソームコンポーネント発現の検討 (免疫染色、ウエスタンブロット法による蛋白発現、RT-PCR 法による mRNA 発現)。

2) 関節破壊進行 RA ; 責任遺伝子を同定する。

E. 結論

常染色体劣性遺伝形式を示す遺伝疾患の解析を行い、中條-西村症候群は、プロテアソーム機能不全症であった。この結果を RA の病態解析に役立てたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujikawa K, Kawakami A, Hayashi T, Iwamoto N, Kawashiri SY, Aramaki T, Ichinose K, Tamai M, Arima K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. Cutaneous vasculitis induced by TNF inhibitors: a report of three cases. *Mod Rheumatol*. 20(1): 86-89, 2010
2. Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, Ichinose K, Kamachi M, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K. Switching to the anti-interleukin-6 receptor antibody tocilizumab in rheumatoid arthritis patients refractory to antitumor necrosis factor biologics. *Mod Rheumatol*. 20(1): 40-45, 2010
3. Iwamoto N, Kawakami A, Arima K, Nakamura H, Kawashiri S, Tamai M, Kita J, Okada A, Koga T, Kamachi M, Yamasaki S, Ichinose K, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. Regulation of disease susceptibility and mononuclear cell infiltration into the labial salivary glands of Sjögren's syndrome by monocyte chemotactic protein-1. *Rheumatology (Oxford)* 49(8): 1472-1478, 2010
4. Nakamura H, Fujikawa K, Kawakami A, Tamai M, Yamasaki S, Ida H, Eguchi K. Long-term efficacy of intravenously administered immunoglobulin in a case of polymyositis with limited application of steroid therapy. *Mod Rheumatol*. 20(5): 496-499, 2010
5. Kawashiri S, Kawakami A, Imazato T, Ueki Y, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Tamai M, Arima K, Kamachi M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K. Decrement of serum cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in rheumatoid arthritis (RA) patients achieving remission after 6 months of etanercept treatment: comparison with CRP, IgM-RF, MMP-3 and anti-CCP Ab. *Joint Bone Spine* 77(5): 418-420, 2010
6. Hida A, Imaizumi M, Sera N, Akahoshi M, Soda M, Maeda R, Nakashima E, Nakamura H, Ida H, Kawakami A, Eguchi K. Association of human T lymphotropic virus type I with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 69(11): 2056-2057, 2010
7. Kawashiri SY, Kawakami A, Fujikawa K, Iwamoto N, Aramaki T, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K. Type B insulin resistance complicated with systemic lupus erythematosus. *Intern Med*. 49(5): 487-490, 2010
8. Nakamura H, Ichikawa T, Nakamura T, Kawakami A, Iwamoto N, Matsuzaki T, Miyaaki H, Yamasaki S, Ida H, Eguchi S, Hayashi T, Nakao K, Kanematsu T, Eguchi K. Macrophage-dominant sialadenitis in HTLV-I-associated myelopathy post living-donor liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 42(7): 2797-2799, 2010
9. Nakamura H, Kawakami A, Iwamoto N, Okada A, Yamasaki S, Tamai M, Ida H, Takagi Y, Hayashi T, Aoyagi K, Nakamura T, Eguchi K. A single centre retrospective analysis of AECG classification criteria for primary Sjögren's syndrome based on 112 minor salivary gland biopsies in a Japanese population. *Rheumatology* 49(7): 1290-1293, 2010
10. Nakamura H, Okada A, Kawakami A,

- Yamasaki S, Ida H, Motomura M, Imanishi D, Eguchi K. Isoniazid-triggered pure red cell aplasia in systemic lupus erythematosus complicated with myasthenia gravis. *Rheumatol Int* 30(12): 1643-1645, 2010
11. Nakamura H, Okada A, Kawakami A, Yamasaki S, Ida H, Masuda T, Fukuda T, Satoh K, Yoshimura T, Nakashima M, Hayashi T, Eguchi K. Rheumatoid vasculitis of crural muscles confirmed by muscle biopsy in the absence of inflammatory myopathy: histologic and MRI study. *Rheumatol Int* 30 (10): 1381-1383, 2010
 12. Nakamura H, Kawakami A, Hayashi T, Iwamoto N, Okada A, Tamai M, Yamasaki S, Ida H, Eguchi K. Anti-centromere antibody-seropositive Sjögren's syndrome differs from conventional subgroup in clinical and pathological study. *BMC musculoskeletal disorders* 11(1):140, 2010
 13. Ichinose K, Origuchi T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kamachi M, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Ida H, Kawakami A, Tsukada T, Ueki Y, Eguchi K. Efficacy and safety of mizoribine by one single dose administration for patients with rheumatoid arthritis. *Intern Med* 49(20): 2211-2218, 2010
 14. Akazawa S, Ichinose K, Origuchi T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Fujikawa K, Aramaki T, Kamachi M, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Ida H, Kawakami A, Eguchi K. Successful treatment of chronic lupus myocarditis with prednisolone and mizoribine. *Mod Rheumatol* 20(6): 606-610, 2010
 15. 井田弘明 自己炎症症候群 久留米医学会雑誌 73(11-12): 312-318, 2010
 16. 井田弘明, 金澤伸雄 中條-西村症候群 医学のあゆみ 235(12-13): 1191-1195, 2010
 17. 井田弘明 TRAPS の病態から炎症を考える 細胞 42(9): 368-371, 2010
 18. 井田弘明 自己炎症症候群 カレントセラピー 28(10): 970-971, 2010
 19. 井田弘明 抗 IL-1 製剤と cryopyrin 関連周期性発熱症候群 リウマチ科 44(3): 343-347, 2010
 20. 山崎聡士, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 岩本直樹, 川尻真也, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美, 折口智樹 関節リウマチの生物学的製剤投与中に発症した結核感染 3 症例 九州リウマチ 30(1): 43-48, 2010
 21. 塚田敏昭, 藤川敬太, 井上祐一, 長郷国彦, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美 生物学的製剤使用中に胸膜炎を発症した 2RA 症例 九州リウマチ 30(2): 94-99, 2010
 22. 折口智樹, 川尻真也, 岩本直樹, 玉井慎美, 井田弘明, 川上 純, 藤川敬太, 荒牧俊幸, 松岡直樹, 植木幸孝, 河部庸次郎, 峰 雅宣, 福田孝昭, 江口勝美 インフリキシマブの関節リウマチ患者の炎症所見、活動性と ADL に対する効果 日本 RA のリハビリ研究会誌 24: 62-64, 2010
 23. 塚田敏昭, 藤川敬太, 長郷国彦, 大田俊行, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美 骨盤腔内の後腹膜線維症を合併した SLE の一例 九州リウマチ 30(1): 38-42, 2010
2. 学会発表
国内学会
- 第 57 回日本臨床検査医学会学術集会
2010.9.9-9.12

1. 井田弘明 自己炎症疾患の診断と病態解析

第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会
2010.4.22-4.25

1. 井田弘明, 有馬和彦, 金澤伸雄, 江口勝美 自己炎症症候群から学ぶポストゲノム時代の蛋白機能解析
2. 喜多潤子, 川上 純, 玉井慎美, 岩本直樹, 川尻真也, 蒲池 誠, 有馬和彦, 岡田覚丈, 古賀智裕, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 青柳 潔, 上谷雅孝, 江口勝美 手指関節 MRI を用いた早期関節炎の治療評価
3. 井上大輔, 古賀智裕, 岡田覚丈, 川尻真也, 岩本直樹, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美 ITP の経過中に発症し、トロンボモジュリン製剤が有効であった敗血症性 DIC の 1 例
4. 古賀智裕, 岡田覚丈, 川尻真也, 岩本直樹, 山崎聡士, 中村英樹, 有馬和彦, 折口智樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美 抗体アレイ法を用いた関節リウマチに対するアダリムマブの治療効果の検討
5. 中村英樹, 川上 純, 岩本直樹, 岡田覚丈, 玉井慎美, 山崎聡士, 井田弘明, 江口勝美 当科における抗セントロメア抗体陽性シェーグレン症候群の臨床・病理学的検討
6. 玉井慎美, 川上 純, 上谷雅彦, 有馬和彦, 岩本直樹, 藤川敬太, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 青柳 潔, 江口勝美 自己抗体と手指関節非造影 MRI を用いる Nagasaki score の評価
7. 玉井慎美, 川上 純, 岩本直樹, 藤川敬太, 有馬和彦, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 青柳 潔, 上谷雅彦, 江口勝美 診断未確定関節炎コホートをを用いた ACR 2009 新基準の評価
8. 折口智樹, 川尻真也, 山崎聡士, 岩本直

樹, 有馬和彦, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 植木幸孝, 江口勝美 トシリズマブの関節リウマチ患者のサブスタンス P に対する効果

9. 蒲池 誠, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美 ポリクローナルな抗原刺激下の Treg 誘導をミゾリピンは促進し、プログラーフは抑制する
10. 岡田覚丈, 山崎聡士, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 川上 純, 江口勝美 骨髓浮腫の細胞生物学的検討
11. 川上 純, 喜多潤子, 玉井慎美, 岩本直樹, 川尻真也, 蒲池誠, 有馬和彦, 岡田覚丈, 古賀智裕, 山崎聡士, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 青柳 潔, 上谷雅彦, 江口勝美 早期関節炎の前向き治療臨床研究: Nagasaki-Early Trial
12. 中村英樹, 川上 純, 岩本直樹, 山崎聡士, 井田弘明, 江口勝美 HTLV-I 関連シェーグレン症候群唾液腺における異所性胚中心の頻度と CXCL13 の関与
13. 岩本直樹, 川上 純, 中村英樹, 玉井慎美, 山崎聡士, 井田弘明, 折口智樹, 上谷雅孝, 江口勝美 関節症状を呈するシェーグレン症候群における手関節 MRI および抗 CCP 抗体の検討
14. 塚田敏昭, 藤川敬太, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美 関節リウマチに伴う胸膜炎と結核性胸膜炎の胸水の免疫学的及び生化学的比較検討
15. 右田清志, 宮下賜一郎, 和泉泰衛, 鳥越雄史, 本川 哲, 井田弘明 遷延する関節水腫を主徴として発症した家族性地中海熱 (FMF) の 1 例

日本臨床リウマチ学会 2010.11.27-11.28

1. 玉井慎美, 川上 純, 上谷雅孝, 有馬和彦, 岩本直樹, 中村英樹, 折口智樹, 井田弘明, 江口勝美 早期関節リウマチの経過における手指関節 MRI 骨髓浮腫と抗 CCP 抗体価変動の検討

1. 佐々木玲美, 古賀智裕, 岩本直樹, 山崎聡士, 喜多潤子, 岡田覚丈, 川尻真也, 玉井慎美, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 嶋田貴子, 折口智樹, 江口勝美 エンドキサンパルス療法に対し卵巣機能温存目的に GnRH アゴニストの投与を試みた SLE の 2 例
2. 岡田覚丈, 喜多潤子, 古賀智裕, 川尻真也, 岩本直樹, 藤川敬太, 山崎聡士, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 川上 純, 江口勝美 重症成人発症スティル病に対するシクロスポリン静注療法の検討
3. 川尻真也, 岩本直樹, 古賀智裕, 岡田覚丈, 喜多潤子, 玉井慎美, 山崎聡士, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 折口智樹, 江口勝美 関節リウマチにおける関節超音波によるスコアリングとバイオマーカーとの関連
4. 藤川敬太, 塚田敏昭, 中島好一, 芦田美輪, 西村香織, 玉井慎美, 山崎聡士, 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 川上 純, 江口勝美 TNF 阻害薬に関連した皮膚病変の検討
5. 由良博一, 岩本直樹, 岡田覚丈, 喜多潤子, 古賀智裕, 川尻真也, 蒲池 誠, 玉井慎美, 山崎聡士, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 折口智樹, 江口勝美 タクロリムスにて長期寛解を得られているループス腎炎 ISN/RPS 分類 IV-G(A) の 1 例
6. 塚田敏昭, 藤川敬太, 井上祐一, 中村英樹, 井田弘明, 川上 純, 江口勝美 生物学的製剤使用中に発症した胸膜炎を伴う RA の 2 症例

6th International Congress on FMF and SAID (Autoinflammation 2010) 2010. 9.2-9.6 Amsterdam

1. Ida H, Arima K, Kinoshita A, Nishima H, Kanazawa N, Furukawa F, Yoshiura K, Eguchi K Functional human protein analysis in the post-genome era learning to new autoinflammatory syndrome (Nakajo-Nishimura syndrome)
2. Kanazawa N, Nakatani Y, Ida H, Yoshiura K, Furukawa F National surveillance of Nakajo-Nishimura syndrome (familial Japanese fever) in Japan

Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2010) 2010. 6.16-6.19 Rome

1. Koga T, Yamasaki S, Okada A, Kawashiri S, Iwamoto N, Ida H, Origuti T, Kawakami A, Eguchi K. Post-transcriptional regulation of IL-6 production by Zc3h12a in fibroblast-like synovial cells

H. 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

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

(竹内 勤)

[雑 誌]

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	69	1286-1291	2010
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	28	365-372	2010
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	20	337-342	2010
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.	Mod Rheum	20	531-538	2010
Tsuzaka K, Itami Y, <u>Takeuchi T</u> , Shinozaki N, Morishita T	ADAMTS5 is a biomarker for prediction of the response to Infliximab in patients with rheumatoid arthritis.	J Rheum	37	1454-1460	2010
<u>Takeuchi T</u> , Kameda H	The Japanese experiences with biologic therapies for Rheumatoid Arthritis.	Nat Rev Rheum	6	544-562	2010
Okuyama A, Nagasawa H, Suzuki K, Kameda H, Kondo H, Amano K, <u>Takeuchi T</u>	Fc gamma receptor IIIb polymorphism and usage of glucocorticoids at baseline are associated with infusion reactions to infliximab in patients with rheumatoid arthritis.	Ann Rheum Dis	70	299-304	2011
Yamanaka H, Tanaka Y, Hoshi D, Inoue E, Saito K, Amano K, Kameda H, <u>Takeuchi T</u>	Efficacy of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients in daily practice in Japan - message from REACTION study	Mod Rheum		in press	

(小池 隆夫)

[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
Fukae J, Kon Y, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Shimizu M, Tanimura K, Matsuhashi M, Kamishima T, Atsumi T, <u>Koike T</u>	Change of synovial vascularity in a single finger joint assessed by power Doppler sonography correlated with radiographic change in rheumatoid arthritis: Comparative study of a novel quantitative score with a semiquantitative score.	Arthritis Care Res	62(5)	657-663	2010
Kamishima T, Fujieda Y, Atsumi T, Mimura R, <u>Koike T</u> , Terae S, Shirato H	Contrast-Enhanced Whole Body Joint MR Imaging in Patients with Unclassified Arthritis Developing Early Rheumatoid Arthritis in 2 Years: Feasibility Study and Correlation with MR Imaging Findings of the Hands.	Am J Roentgenol	195	287-292	2010

(山本 一彦)

[雑誌]

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kochi Y, Thabet MM, Suzuki A, Okada Y, Daha NA, Toes REM, Huizinga TWJ, Myouzen K, Kubo M, Yamada R, Nakamura Y, <u>Yamamoto K.</u>	PADI4 polymorphism predisposes male smokers to rheumatoid arthritis	Ann Rheum Dis		in press	
Okada Y, Suzuki A, Yamada R, Kochi Y, Shimane K, Myouzen K, Kubo M, Nakamura Y, <u>Yamamoto K.</u>	HLA-DRB1*0901 lowers anti-cyclic citrullinated peptide antibody levels in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Ann Rheum Dis	69	1569-70	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,	The association of a nonsynonymous single-nucleotide polymorphism in TNFAIP3 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Japanese population.	Arthritis Rheum	62	574-579	2010

Momohara S, Yamanaka H, Nakamura Y, <u>Yamamoto K</u>					
Kochi Y, Suzuki A, Yamada R, <u>Yamamoto K</u>	Ethnogenetic heterogeneity of rheumatoid arthritis-implications for pathogenesis.	Nat Rev Rheumatol	6	290-5	2010
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, <u>Yamamoto K</u>	A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility.	Nat Genet	42	515-9	2010
Myouzen K, Kochi Y, Shimane K, Fujio K, Okamura T, Okada Y, Suzuki A, Atsumi T, Ito S, Takada K, Mimori A, Ikegawa S, Yamada R, Nakamura Y, <u>Yamamoto K</u>	Regulatory polymorphisms in EGR2 are associated with susceptibility to systemic lupus erythematosus.	Hum Mol Genet	19	2313-20	2010
Fujio K, Okamura T, <u>Yamamoto K</u>	The family of IL-10 secreting CD4+ T cells.	Advances in Immunology	105	99-130	2010
Okamoto A, Fujio K, <u>Yamamoto K</u>	The future of lupus therapy modulating autoantigen recognition.	Lupus	19	1474	2010

(山中 寿)

[書籍]

発表者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
山中 寿	関節リウマチ (内科)	山口 徹, 北原光夫, 福井次矢編	医学書院	2010
		今日の治療指針	東京	669-671
瀬戸洋平, 山中 寿	生物学的製剤の長期成績	安倍千之, 近藤正一, 松原 司, 山前邦臣編	日本医学館	2010
		生物学的製剤によるリウマチ治療 マニュアル	東京	189-199
山中 寿	関節リウマチー内科的治療	日本リウマチ学会・日本リウマチ 財団編	診断と治療社	2010
		リウマチ病学テキスト	東京	326-333
小関由美, 山中 寿	リウマチ・膠原病内科クリニカル スタンダード	三森経世編	文光堂	2010
		抗リウマチ薬	東京	218-224

[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
<u>Yamanaka H</u> , Tanaka Y, Inoue E, Hoshi D, Momohara S, Hanami K, Yunoue N, Saito K, Amano K, Kameda H, Takeuchi T	Efficacy and tolerability of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients seen in daily clinical practice in Japan: results from a retrospective study (REACTION study).	Mod Rheumatol		in press	
Shidara K, Inoue E, Hoshi D, Sato E, Nakajima A, Momohara S, Taniguchi A, <u>Yamanaka H</u>	Anti-cyclic citrullinated peptide antibody predicts functiona disability in patients with rheumatoid arthritis in a large prospective observational cohort in Japan.	Rheumatol Int		in press	
Yamada T, Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Taniguchi A, Momohara S, <u>Yamanaka H</u>	Incidence of malignancy in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Rheumatol Int		in press	
<u>山中 寿</u>	関節リウマチ診療の進化ーcare to cureー	東京内科医会 会誌	26(1)	8-13	2010

山中 寿	関節リウマチ	日本臨牀	68(10)	1896-1899	2010
Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Singh G, Sato E, Hoshi D, Shidara K, Hara M, Momohara S, Taniguchi A, Kamatani N, <u>Yamanaka H</u>	Mortality and cause of death in Japanese patients with rheumatoid arthritis based on a large observational cohort, IORRA.	Scand J Rheumatol	39(5)	360-367	2010
Kitahama M, Okamoto H, Koseki Y, Inoue E, Kaneko H, Taniguchi A, Momohara S, <u>Yamanaka H</u> .	Efficacy and safety of tacrolimus in 101 consecutive patients with rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol	20(5)	478-485	2010
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, <u>Yamanaka H</u> , Yamada R, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K	A regulatory variant in CCR6 is associated with rheumatoid arthritis susceptibility.	Nat Genet	42(6)	515-519	2010
Yano K, Ikari K, Inoue E, Tokita A, Sakuma Y, Hiroshima R, Iwamoto T, Kawakami K, Taniguchi A, <u>Yamanaka H</u> , Momohara S.	Effect 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	20(5)	452-457	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)	723-729	2010

(田中 良哉)

[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
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	62	952-959	2010
<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	69	1286-1291	2010
Iwata S, Saito K, Tokunaga M, Yamaoka K, Nawata M, Yukawa S, Hanami K, Fukuyo S, Miyagawa I, Kubo S, <u>Tanaka Y</u>	Phenotypic changes of lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus who are in longterm remission after B cell depletion therapy with rtuximab.	J Rheumatol		in press	

(西本 憲弘)

[雑誌]

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Nishimoto N</u> , Ito K, Takagi N	Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis – meta-analysis of 6 initial trials and 5 long-term extensions –	Mod Rheumatol	3	222-232	2010
<u>Nishimoto N</u>	Interleukin-6 as a therapeutic target in candidate inflammatory diseases	Clin Pharmacol Ther	87	483-487	2010
Sugino H, Lee H, <u>Nishimoto N</u>	DNA microarray analysis of rheumatoid arthritis susceptibility genes identified by genome-wide association studies (GWAS)	Arthritis Res Ther	2	401	2010
<u>Nishimoto N</u> , Takagi N	Assessment of the validity of the 28-joint disease activity score using erythrocyte sedimentation rate (DAS28-ESR) as a disease activity index of rheumatoid arthritis in the efficacy evaluation of 24-week treatment with tocilizumab: subanalysis of the SATORI study	Mod Rheumatol	20	539-547	2010

Hashimoto J, Garnero P, van der Heijde D, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Yoshikawa H, <u>Nishimoto N</u>	Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody (tocilizumab) monotherapy is more effective in slowing radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis at high baseline risk for structural damage evaluated with levels of biomarkers, radiography, and BMI: data from the SAMURAI study	Mod Rheumatol	[Epub ahead of print]		2010
<u>西本憲弘</u>	関節リウマチに対する抗 IL-6 受容体抗体療法	治療学	44	42-47	2010
<u>西本憲弘</u>	IL-6 ブロッカー	最新医学 (The Medical Frontline)	5	71-75	2010
<u>西本憲弘</u>	抗 IL-6 受容体抗体療法	臨床検査	54	659-664	2010
中原英子, <u>西本憲弘</u>	トシリズマブ休薬の可能性	医学のあゆみ	234	110-114	2010
<u>西本憲弘</u>	抗 IL-6 療法	医学のあゆみ	234	598-601	2010
<u>西本憲弘</u>	日本発の抗体医薬, 抗 IL-6 受容体抗体	実験医学 別冊	28	218-223	2010
<u>西本憲弘</u> , 李 慧敏	炎症性免疫疾患における DNA マイクロアレイを用いた網羅的遺伝子発現の解析	臨床遺伝子学 2010	65	178-188	2010

(石黒 直樹)

[書 籍]

発表者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
<u>石黒直樹</u>	II 疾患編 16 運動器疾患 変形性膝関節症	金澤一郎, 永井良三	医学書院	2010
		今日の診断指針 第6版	東京	1526-1527
<u>石黒直樹</u>	第2部各疾患別 NSAIDs の使い方 第2章整形外科領域 総論	佐野 統	羊土社	2010
		NSAIDs の選び方・使い方ハンドブック	東京	151-153
小嶋俊久, <u>石黒直樹</u>	4、膝痛の補助診断 膝痛の血液検査	中村耕三	中山書店	2010
		整形外科臨床パサージュ2 膝の痛みクリニカルプラクティス	東京	116-121

石黒直樹	XII. 運動器系疾患 1. 関節リウマチ	井樋栄二, 大田 健, 岡本美孝, 河野 茂, 武田雅俊, 直江知樹, 春間 賢, 本間之夫, 森脇久隆, 山本哲也, 吉村泰典	メディカル レビュー社	2010
		ポケット判 診療ガイドライン UP-TO DATE2010-2011	東京	553-562
石黒直樹	第7章リウマチ性疾患とその他 類縁疾患 A. 関節リウマチ	長野 昭, 松下 隆, 戸山芳昭, 安田和則, 石黒直樹	南江堂	2010
		整形外科専門医テキスト	東京	303-314
石黒直樹	第7章リウマチ性疾患とその他 類縁疾患 B. 悪性関節リウマチ	長野 昭, 松下 隆, 戸山芳昭, 安田和則, 石黒直樹	南江堂	2010
		整形外科専門医テキスト	東京	314-315
石黒直樹	序幕四場:変形性膝関節症を俯瞰 する 軟骨の一生を振り返る- 運動器を支える気丈夫な組織	井原秀俊	全日本病院出版会	2010
		老いを内包する膝 ~早期診断と早期治療~	東京	7-13
石黒直樹	5. 関節リウマチ, 慢性関節疾患 および骨壊死症 血友病性関節 症	国分正一, 岩谷 力, 落合直之, 佛淵孝夫	医学書院	2010
		今日の整形外科治療指針 第6版	東京	178-179
石黒直樹	5. 関節リウマチ, 慢性関節疾患 および骨壊死症 神経病性関節 症 (Charcot 関節)	国分正一, 岩谷 力, 落合直之, 佛淵孝夫	医学書院	2010
		今日の整形外科治療指針 第6版	東京	179-180
石黒直樹	5. 関節リウマチ, 慢性関節疾患 および骨壊死症 糖尿病性関節 症	国分正一, 岩谷 力, 落合直之, 佛淵孝夫	医学書院	2010
		今日の整形外科治療指針 第6版	東京	180-181
石黒直樹	5. 関節リウマチ, 慢性関節疾患お よび骨壊死症 ステロイド性関 節症	国分正一, 岩谷 力, 落合直之, 佛淵孝夫	医学書院	2010
		今日の整形外科治療指針 第6版	東京	181-182
石黒直樹	VI. 他科とのコンサルテーション 4. 整形外科	三森径世	文光堂	2010
		リウマチ・膠原病内科クリニカル スタンダード	東京	292-299

[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
Kanayama Y, Kojima T, Hirano Y, Shioura T, Hayashi M, Funahashi K, <u>Ishiguro N.</u>	Radiographic progression of cervical lesions in patients with rheumatoid arthritis receiving infliximab treatment.	Mod Rheumatol.	20(3)	273-9	2010
Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y, Shioura T, Hayashi M, Kida D, Kaneko A, Eto Y, <u>Ishiguro N.</u>	Influences of anti-tumour necrosis factor agents on postoperative recovery in patients with rheumatoid arthritis.	Clin Rheumatol.	29(5)	495-500	2010
Hayashi M, Kadomatsu K, <u>Ishiguro N.</u>	Keratan sulfate suppresses cartilage damage and ameliorates inflammation in an experimental mice arthritis model.	Biochem Biophys Res Commun.	401(3)	463-8	2010
Kanayama Y, Kojima T, Hirano Y, Shioura T, Hayashi M, Funahashi K, <u>Ishiguro N.</u>	Radiographic progression of cervical lesions in patients with rheumatoid arthritis receiving infliximab treatment.	Mod Rheumatol.	20(3)	273-9	2010
<u>石黒直樹</u>	【関節リウマチ(第2版) 寛解を目指す治療の新時代】 関節リウマチの成因と病態生理 概論の事項 関節の構造と機能	日本臨床	68 (増刊号5)	35-39	2010
<u>石黒直樹</u>	特集：変形性関節症・脊椎症 -診断と治療の最前線- 各論 8. 変形性膝関節症の治療：関節内注射（ヒアルロン酸，ステロイド）の有効性と使い方	Geriatric Medicine (老年医学)	48(3)	355-359	2010
<u>石黒直樹</u> , 本荘 茂, 金子敦史, 櫻井武男, 山崎 秀, 神戸克明, 近藤正一, 四宮文男, 田中 浩, 北村公一, 小池達也, 桃原茂樹	整形外科医のためのインフリキシマブ安全使用のマニュアル	日本関節病学会誌	29(1)	1~17	2010
<u>石黒直樹</u>	特集：関節リウマチの画像診断 単純 X 線所見を用いた関節リウマチの評価法と治療による関節破壊の抑制効果判定 -modified Sharp score を用いた評価法-	Orthopaedics	23(6)	19-24	2010
<u>石黒直樹</u>	単純 X 線所見を用いた関節リウマチ関節破壊の評価方法	医学のあゆみ	234(1)	54-59	2010