

201023011A

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

免疫アレルギー疾患の予防・治療法の開発及び確立に関する臨床研究：

関節リウマチ患者の生命予後からみた至適医療の確立に関する臨床研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 山中 寿

平成 23 (2011) 年 3 月

目 次

I. 構成員名簿	3
II. 総括研究報告 研究班の概要 山中 寿	7
III. 分担研究報告	
1. 生物学的製剤の関節リウマチ患者の生命予後に及ぼす影響に関する研究 山中 寿、中島 亜矢子、桃原 茂樹	19
2. 関節リウマチ患者の生命予後からみた至適医療の確立に関する臨床研究 ～メタボリック症候群の併発と治療効果との関連性から～ 田中 良哉	24
3. 関節リウマチにおける栄養障害と疾患活動性に治療薬が及ぼす影響に 関する研究に関する研究 福田 互	27
4. 抗TNF α 療法による関節リウマチ患者の脂質変化に関する研究 簗田 清次	30
5. 継続率から見た生物学的製剤のTreat to Targetに向けての使用状況 －多施設生物学的製剤治療研究グループ(Tsurumai Biologics Communication; TBC)登録症例から－ 石黒 直樹	33
6. トシリズマブによる機能的寛解導入とそれに関連する要因に関する研究 竹内 勤	36
7. 関節リウマチにおける人工関節治療による質的生活機能改善に関する研究 桃原 茂樹	39
8. IORRAコホートをを用いた関節リウマチ患者の間接費用推計に関する研究 津谷 喜一郎	44
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	49
V. 合同班会議プログラム	59

I. 構 成 員 名 簿

平成 22 年度
厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業
免疫アレルギー疾患の予防・治療法の開発及び確立に関する臨床研究：
関節リウマチ患者の生命予後からみた至適医療の確立に関する研究
課題番号：H20-免疫-一般-011

構成員名簿

区分	氏名	所属	職名
研究代表者	山中 寿	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 膠原病リウマチ内科	教授
研究分担者	竹内 勤	慶應義塾大学医学部 リウマチ内科	教授
	田中 良哉	産業医科大学医学部 第一内科学講座	教授
	石黒 直樹	名古屋大学大学院医学研究科 整形外科	教授
	簗田 清次	自治医科大学 内科学講座 アレルギー膠原病学部門	教授
	福田 亙	京都第一赤十字病院 糖尿病・内分泌・リウマチ科	部長
	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
	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
	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 膠原病リウマチ内科	准教授
研究協力者	竹内 正弘	北里大学薬学部臨床医学 臨床統計部門・医薬開発学	教授

Ⅱ. 総括研究報告

研究班の概要

平成 22 年度厚生労働科学研究費補助金 (免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業)

免疫アレルギー疾患の予防・治療法の開発及び確立に関する臨床研究：

関節リウマチ患者の生命予後から見た至適医療の確立に関する研究

研究代表者 山中 寿

研究班の概要

1. 研究の背景

関節リウマチ (Rheumatoid arthritis, 以下 RA) は日常生活動作に著しい障害をきたし、寝たきりになることもあるために、RA は、関節予後を中心に論じられてきた。しかしながら、RA 患者は動脈硬化性疾患による死亡が多く、生命予後をも悪化させる疾患であることが欧米を中心として行われた多くの臨床研究により明らかにされており、患者の長期的アウトカムを考える上において生命予後は極めて重要な要素であることが認識されてきた。一方で、RA 治療は過去 10 年間で著しく進歩した。特に生物学的製剤を用いて疾患活動性を強力に制御する治療戦略は患者の予後を著しく改善させたが、この場合の予後とはあくまで短期的予後であり、長期的予後ではない。また関節予後であり、生命予後ではない。特に生物学的製剤は、強力な免疫抑制作用を有するがために感染症のリスクを増加させることが知られているが、一方では血管内皮機能を改善させることから心血管障害のリスクを改善させることが知られており、また非ステロイド抗炎症薬やステロイドを投与する機会が減少することで薬剤性潰瘍や糖尿病発症に関するリスクを低減させることも期待される。したがって、RA 患者に対する生物学的製剤の投与は、生命予後を改善する可能性と生命予後を悪化させる可能性を有している。実際の診療現場でどのような影響が出るのかは、よく

デザインされた臨床研究により検証するより他はない。本研究班は、厚労省研究班としては初めて RA 患者の生命予後を中心としてとらえ、生命予後から見た至適医療についての提言を行うことを目的として組織された。

2. 研究の目的

本研究班では、生命予後という究極のアウトカムを指標とした場合、どのような治療手段が最も好ましいと言えるかを検証し、現時点における RA の至適医療を提言することである。平成 20 年度から開始された本研究班は 3 年計画の最終年度を迎え、最終的な提言まで進めることが本年度の目標であった。

3. 研究方法

1) 全体研究：多施設共同研究による生物学的製剤投与中の患者の生命予後の解析

平成 20 年度より本研究班内で新たに作成した生物学的製剤投与中の患者コホートにおけるコホート内の死亡について検討した。この新たな患者コホートは、東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター、自治医科大学アレルギー膠原病内科、埼玉医科大学総合医療センター・リウマチ膠原病内科、名古屋大学整形外科、京都第一赤十字病院糖尿病内分泌リウマチ科、産業医科大学第一内科とその関連施設で組織し、治 7 験期間中も含めて生物学的製剤を 1 度でも使用した患者をすべ

て登録し、その患者の生命予後を日本人における死亡と比較検討し標準化死亡比 (standardized mortality ratio, SMR)を算出した。2010年5月15日の最終観察時、追跡不能の患者に対しては、3か月および6か月前まで受診していた症例を生存とみなしSMRを検討した。また、死因についても検討した。さらにこの死亡を、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っているRA患者IORRAコホートのSMRとも比較検討した(山中寿代表者、中島亜矢子班員)。

2) 分担研究(1) RA患者の長期予後に影響を及ぼす因子を解析する研究

(1) インスリン抵抗性や脂質代謝に代表されるメタボリック症候群の構成要素が生物学的製剤投与によりどのように変化するかを検討した(田中良哉班員)。

(2) 生命予後を考えるうえで重要な要素である栄養状態をTNF α がrheumatoid cachexiaを惹起する主要なcytokineであることに着目し、薬物療法により炎症を抑制することでこの栄養障害を改善しうるか、あるいは使用する治療薬によりその改善に差がみられるのかを検討するために、横断的および後方視観察研究を行った(福田互班員)

(3) 心血管疾患のリスクであるsmall dense LDLとRAの関連を明らかにするために、抗TNF α 療法によりRA患者の脂質代謝がどのように変化するかを、sdLDLの変化を中心に検討した(簗田清次班員)。

3) 分担研究(2) RA患者における新規治療手段の現状と長期予後の調査

(1) 実臨床下における多施設研究により生物学的製剤の継続率を検討した。多施設共同生物学的製剤治療研究グループ(**Tsurumai Biologics Communication; TBC**)に参加する施

設において現在までに生物学的製剤(Bio)にて治療された関節リウマチ患者を登録し、性別、Bio開始時年齢、罹病期間、疾患活動性、1剤目生物学的製剤(1st Bio)の種類、現在の治療状況(1剤目のまま治療継続、他剤への変更Bio治療継続、1st BioでBio治療の中止および中止理由)について調査した(石黒直樹班員)。

(2) 抗TNF製剤と抗IL-6受容体抗体トシリズマブによってRA患者ADLがどの程度改善されるかに関して、トシリズマブ投与を3施設で投与された232例を検討することにより評価した(竹内勤班員)。

(3) 人工関節置換術がRA患者のQOLを以下に改善させるかを検討するために、術後5年間経過を追えた人工膝関節置換術(TKA)333例、人工股関節(THA)77例を対象として解析した(桃原茂樹班員)。

4) 分担研究(3) RA診療に関する医療経済学的検討

(1) RA患者の治療は進歩したが、高額な薬剤費により国民医療費における負担は増大を続けており、RAの至適医療を考えるうえで避けては通れない問題になりつつある。この研究においては、東京女子医大附属膠原病リウマチ痛風センターで実施しているIORRAコホートを利用した調査を中心としてRAの疾病負担(disease burden)を間接費用の観点から推計するとともに、種々のコストとQOL・疾患活動性との関係性を評価した(津谷喜一郎班員)。

4. 研究成果

1) RA患者の生命予後をコホート調査により検証する研究

(1) 多施設共同研究により全2,746例(女性86%)が登録され、6,965.7人年の観察で、観察期間中の死亡は38例(男:女=11:27)

であった。

・最終観察時点(2010年5月)において追跡できなかった症例数は723例で、日本人一般に対する標準化死亡比(SMR)は、追跡不能例が全員生存と仮定すると1.01(95%CI 0.71-1.39)、6か月前までの生存確認例を最終観察時生存と仮定すると2.07(95%CI 1.63-2.59)、3か月前までの生存確認例を最終観察時生存と仮定すると2.56(95%CI 2.07-3.14)であった。さらに、追跡不能例は1.65倍死亡率が高いと仮定(Sokka, et al, 2008)すると、SMRは1.03(95%CI 0.73-1.42)であった。

・死因は肺炎8例(含む肺結核1例)、間質性肺炎7例、急性呼吸不全2例、肺胞出血1例と肺疾患が18例、呼吸器以外の感染症6例、悪性腫瘍5例、虚血性心疾患2例を含む循環器障害5例、他アミロイドーシス1例、などであった。

・厚生労働省から報告されている簡易死因分類に基づき、疾患特異的死亡比を算出したところ、生物学的製剤投与中のRA患者では悪性新生物による死亡が少なく、肺炎による死亡が多いことが明らかになった。

・この生物学的製剤使用例のRA患者コホート(Bioコホート)における過死亡が有意なものであるかどうかを検証するために、日常診療下で診療されているRA患者コホート(IORRAコホート)と比較した。表に示すように、IORRAコホートと比較してBioコホートのほうが罹病期間は長く、登録時の疾患活動性が高く、機能障害も高度で、MTX投与率も高く、重症の症例であることがわかる。しかしながら、IORRAコホートを基準コホートとしたBioコホートのSMRは0.94(95%CI 0.66-1.29)であり、背景因子に差がある集団であっても、両群におけるSMRには大きな差が

認められなかった。

一方、死因をBioコホートとIORRAコホートで比較したところ、Bioコホートでは感染症や呼吸器系疾患の割合が高く、心血管障害の割合が低かった。したがって、Bioコホートにおいては呼吸器系疾患、特に肺炎が生命予後を左右することが明らかになった。このことは日常診療における生物学的製剤を使用する上においてきわめて重要なメッセージであり、周知徹底する必要がある。

2) RA患者の長期予後に影響を及ぼす因子を解析する研究

(1) 抗TNF製剤であるインフリキシマブ投与1年後までにDAS28、CRPは有意に低下し($p<0.01$)、逆にHDL-C、アディポネクチンは有意に増加した($p<0.01$)。アディポネクチンの増加率とIFX投与前DAS28、IFX投与後のDAS28改善率との相関は無く、DAS28 5.1、PSL 5mg/dayで層別化した2群において両群間でアディポネクチンの増加率に有意差を認めなかった。年齢、収縮期血圧、BMIなどの患者背景因子とは無関係にアディポネクチンは増加した。アディポネクチンは、脂質(TC、HDL-C、CRP、IMT)とも無関係に増加した。インフリキシマブ加療期間中、心血管障害を来たす症例は認められなかった。一方、抗IL-6受容体抗体トシリズマブで治療した患者54例において総コレステロールは有意に増加したが、動脈硬化指数は正常範囲で、HbA1cは有意に改善し、アディポネクチンが増加した。IL-6阻害薬は、TNF阻害薬と同様にアディポネクチンを増加させ、インスリン抵抗性の改善を介した動脈硬化進展阻止作用が示された。

(2) RA患者の全体では、血清アルブミン値、リンパ球数、総コレステロールはいずれ

も有意に低下しており、3.4g/dl以下の低アルブミン血症の発症する率は、対照群の1.0%に対し、患者群では25.8%であった。stage1では、TSFとBMIの増加、すなわち脂肪の増加による肥満が見られる。病気の進行と共に、血清アルブミンやAMAに反映される内臓・筋蛋白量の減少がみられ、同時に脂肪が減少傾向となるため体重が減少し、表面的には肥満が解消したかに見える、body compositionの異常が進行していた。

(3)抗TNF α 療法によりTC、LDL-C、HDL-C、sdLDLはすべて有意に上昇し、HDL-C上昇、sdLDL/LDL比低下、動脈硬化指数低下が、脂質代謝に良い影響を及ぼし、この脂質変化が心血管イベントを減少させる一因となり、予後改善につながる可能性が示唆された。

3) RA患者における新規治療手段の現状と長期予後の調査

(1)多施設共同生物学的製剤治療研究グループTBCに参加する施設において13施設から登録された1481例にて解析を行った。1st BioはInfliximab:498例、Etanercept:739例、Adalimumab:165例、Tocilizumab:60例、その他19例であった。女性83.4%、開始時年齢、開始時罹病期間、観察期間はそれぞれ平均56.2歳、11.1年、22.7ヶ月であった。開始時期を2群(2003-2005、2006-2010)に分けて検討すると、開始時stage、classは進行の少ない症例への使用率が高くなり、疾患活動性もDAS28-CRPで5.39から4.81へと低下していた。またPSL使用率、使用量は有意に減っていた。罹病期間2年未満の患者割合は2009-10ではそれ以前の16%から25%に有意に増加していた。薬剤継続率からの検討では、有害事象による1st Bio中止率は2006-2010群におい

て有意に低下していた。また疾患活動性の低い群(DAS28-CRP<5.34)、VASの低い群(<60)は有意に継続率が良かった。すなわち、RA病期進行の少ない症例への使用、ステロイドの使用率、使用量の低下、中疾患活動性患者へも寛解を目指した積極的な治療へと経時的な変化が明らかとなった。さらに、これらの中疾患活動性患者の治療継続性はよく、寛解、低疾患活動性の維持の可能性も示された一方、早期治療は、まだ十分に達成されているとは言えなかった。したがって、Treat To Targetへ向けて、治療経験をふまえ、生物学的製剤による治療の患者選択は変化し、安全性は向上してきた。疾患活動性のコントロールの維持という面から高い継続率はTreat To Targetを考える上で重要な情報と考えられる。

(2)トシリズマブ投与により臨床的寛解を達成した症例では、50%弱が機能的寛解を達成したが、臨床的寛解を達成しなかった者ではわずか10%に機能的寛解を認めたに過ぎなかった。多変量ロジスティックモデルでは、ベースラインHAQが寄与する唯一の因子であり、機能障害が悪化する以前にトシリズマブの導入を考慮すべきであることがわかった。

(3)RAにおける人工膝関節や人工股関節置換術で炎症の活動性は術後5年に渡り沈静化する傾向にあるものの、下肢機能は改善しているが上肢機能はむしろ悪化傾向にあり、手術例では術後も十分な疾患活動性の制御が必要であることが明らかになった。

4) RA診療に関する医療経済学的検討

(1)RA患者のQOLは、RAの疾患活動性と強く相関している。この傾向は、性別や罹病期間、薬剤の使用状況など、他の因子の状況にかかわらず一定である。RA患者における

就業不可時間は患者 1 人当たり 435.1 時間、年間の患者 1 人当たりの間接コストは 76.2 万円となった。この値は、QOL の低下とともに増大した。積極的な疾患コントロールにより、直接コストのみならず、間接コストも抑制しうる可能性が示唆された。

(2) 調査回答者 (n=5,284) のうち、罹患前と変わらず仕事をしている患者は 34.8%、RA により仕事を減らした患者は 9.9%、RA により仕事をやめた患者は 8.4%、専業主婦あるいは家事をしている患者は 43.6%、仕事も家事もしていない患者が 3.3%であった。1 年間で RA による就業不可時間は 1 人当たり 435.1 時間であった。これに平均時給 1,753 円を乗じて、年間の患者 1 人当たりの間接コストは 76.2 万円となった。RA の患者数を 70 万人とすると、総間接コストは 5,330 億円となる。

(3) RA 患者の QOL 低下に伴い、間接コストは増加した。EQ5D スコアで層別化した場合、スコアが 0.5 未満の患者では就業不可時間は 1,087 時間、間接コストは 190.6 万円となる一方、0.8 以上の患者では就業不可時間は 275.8 時間・間接コストは 48.4 万円となった。

5. 考察

当研究班の研究目的は、治療の進歩が RA 患者の生命予後を改善させているかどうかを検証し、RA 患者に対する至適医療を提言することであった。

RA 患者の生命予後は欧米を中心に検討されていて、一般集団より悪いことが定説になっている。わが国では Hakoda らによる被爆者集団における RA 患者の生命予後を検討した報告があるのみであるが、SMR は 1.60 と報告されている。

日常診療下におけるコホート調査である

IORRA において RA 患者の死亡を調査して標準化死亡比 (SMR) を算出し、それと並行して多施設共同研究による生物学的製剤使用患者における SMR を算出した。その結果、IORRA コホートにおける日本人 RA 患者の SMR は 1.46~1.90 で欧米からの従来の報告と同程度に悪かった。一方、今回確立した Bio コホートの RA 患者の SMR は推定値で 1.03 (95% CI 0.73-1.42)で、一般日本人と同等であることが分かった。しかし IORRA コホートを基準コホートとした検討では 2 コホート間に差はなかった。このことより、生物学的製剤を使用した RA 患者においては、生命予後が改善する可能性も示唆された。また死因では従来指摘されているように感染症が増加し、心疾患が減少することが初めて実証的に示された。さらに個別研究においては、RA 患者の長期予後に関する幅広い研究を展開することができ、生物学的製剤治療が動脈硬化性疾患の減少に有益であること、しかし現時点での治療の進歩はまだ不十分であることが示された。また生物学的製剤の投与継続率が経年的に改善していることが示されたが、これは副作用対策が周知徹底されてきたことなどの使い方の改善であると思われる、治療学の進歩が生命予後を改善させていることが示された。一方、長期予後に関係することが推測されている早期からの積極的な治療はまだ十分とは言えず、生物学的製剤を用いても十分な機能回復を得られない現実が明らかになった。また薬剤経済学的な観点からは高額な医療費が問題になるが、積極的な疾患コントロールにより直接コストのみならず間接コストも抑制しうる可能性が示唆され、長期予後の視点からは費用対効果を有することが示唆された。

以上を勘案し、RA 患者に対する至適医療を行うために本研究班から以下の提言をしたい。

本研究班からの提言

- 1) RA患者に対する診療は進歩したが、至適医療を考える上では死亡をアウトカムとした観察研究が必要である。特に日本人RA患者の生命予後は欧米人RA患者と同程度に悪かった。死因は欧米人と異なり、呼吸器疾患が多く、心疾患が少ない。したがって我が国独自の研究が必須である。
- 2) 生物学的製剤使用により生命予後は有意に悪化せず、逆に改善する可能性が示唆された。死因では感染症、呼吸器疾患が増加し、心疾患が減少する。したがって、これらの疾患に対する対応策が必須である。
- 3) RA 診療は進歩したが、早期からの十分な治療などが徹底されているとは言えず、まだ改善が必要である。
- 4) RA 診療の進歩に伴い薬剤経済学的な観点からは高額な医療費が問題になるが、積極的な疾患コントロールにより、直接コストのみならず間接コストも抑制しうる可能性が示唆され、長期予後の視点からは費用対効果を有する。

6. 結論

本研究班事業により、現在の RA 治療の方向性は妥当なものであるが示されたが、改善すべき点も残されていることがわかった。特に RA 患者に対する至適医療の展開を患者予後

の改善に結びつけるためには、感染症、呼吸器疾患のマネジメントがきわめて重要である。今後も生命予後を指標とした臨床研究が重要であることを強調したい。

生命予後からみた関節リウマチ患者の至適医療に関する検討

東京女子医科大学附属
 膠原病リウマチ痛風センター
 山中 寿

背景

- 関節リウマチ患者の生命予後は悪い。
- 生命予後は、身体機能障害度、疾患活動性と関与する。
- 近年の生物学的製剤の導入により、疾患活動性の低下、身体機能障害の進行抑制が期待される。
- 一方、生物学的製剤による感染症や悪性腫瘍などによる死亡の増加も懸念される。
- 生物学的製剤が、関節リウマチ患者の生命予後を改善するかはまだ明らかではない。

対象と方法

- 対象
 - 6施設及びその関連施設において、1度でも生物学的製剤を使用した症例全例(含治験例)。
- 方法
 - 観察期間: 生物学的製剤投与開始から2010年5月15日
 - 調査項目: 罹病期間、生物学的製剤開始年齢、使用生物学的製剤、使用期間、併存合併症、最終確認時の生存確認、死亡原因
 - 標準化死亡比(standardized mortality rate, SMR)の算出
 - 肺炎、悪性新生物の疾患特異的標準化死亡比

参加施設

	登録例数
京都第一赤十字病院 糖尿病内分泌リウマチ科	146
埼玉医科大学総合医療センター リウマチ膠原病内科	249
産業医科大学第一内科 (関連病院を含む)	936
自治医科大学 アレルギー膠原病内科	217
東京女子医科大学附属 膠原病リウマチ痛風センター	564
名古屋大学整形外科 (関連病院を含む)	636
合計	2,746

患者背景1

	N=2,746
女性 (%)	86
年齢 (歳)	55.8 ± 13.9
罹病期間 (年)	10.2 ± 7.0
RF陽性 (n=1,975) (%)	82.0
BMI (n=1,848)	21.5 ± 3.4
既往歴 (n=2,082)	
肺結核	3.4 %
悪性新生物	4.3 %
虚血性心疾患	1.4 %
脳血管障害	1.2 %
消化管出血	1.0 %
合併症 (n=2,066)	
間質性肺炎	6.1 %
糖尿病	7.4 %

患者背景2

	N=2,746
BMI (kg/m ²)	21.5 ± 3.4
CRP (mg/dl) (n=2,643)	3.1 ± 3.4
DAS28-ESR	5.6 ± 1.2
DAS28-CRP	4.9 ± 1.2
身体機能障害度 J-HAQ	1.02 ± 0.73
HAQ	1.38 ± 0.83
MHAQ	0.82 ± 0.67
MTX使用	78 %
MTX使用量 (n=2,144)	8.2 ± 2.4
ステロイド使用	55 %

患者背景3

		N=2,746
初回Biologics	インフリキシマブ	41.3 %
	エタネルセプト	39.0 %
	アダリムマブ	12.7 %
	トシリズマブ	6.3 %
Biologics使用数	1剤	80.7 %
	2剤	15.3 %
	3剤以上	4.0 %

結果

- 2,746例の観察人年: 6,965.7人年
- 死亡 38例 (男:女=11: 27)
- 最終観察時点(2010年5月)において追跡不可: 723例
- 標準化死亡比(SMR) (日本人一般人口に対する比)
 - 追跡不能例が全員生存と仮定
1.01 (95% CI 0.71-1.39)
 - 6か月前までの生存確認例を最終観察時生存と仮定
2.07 (95% CI 1.63-2.59)
 - 3か月前までの生存確認例を最終観察時生存と仮定
2.56 (95% CI 2.07-3.14)
 - 追跡不能例は1.65倍死亡率が高いと仮定
1.03 (95% CI 0.73-1.42)

* IORRAコホートSMR 1.46-1.90

今回のBio cohortとIORRAの比較

	今回のBio cohort	IORRA
観察症例数	2,746	7,926
平均観察期間(年)	2.59 ± 1.81	4.8 ± 2.1
平均年齢(歳)	55.8 ± 13.9	56.5 ± 13.1
平均罹病期間(年)	10.2 ± 7.0	8.5 ± 8.3
DAS28 (ESR)	5.6 ± 1.2	4.0 ± 1.3
DAS28-CRP	4.9 ± 1.2	
J-HAQ/HAQ/MHAQ	1.02/1.38/0.82	0.79/-/-
MTX	78 %	34.2 %
SMR (全員生存と仮定)	1.01 (0.66-1.29)	1.03 (0.91-1.15)
SMR (一定の割合で死亡と推定)	2.07 (1.63-2.59)*1 1.03 (0.73-1.42)*2	1.46 (1.32-1.60)*3 1.90 (1.75-2.07)*4

*1:6か月前まで生存例を生存と仮定、*2:半年ごとに1.65倍の死亡を仮定、
*3:郵送調査に返信ありと同程度に死亡すると仮定、*4:半年ごとにさらに1.65倍の死亡を仮定

	観察イベント数	観察時間(人年)	粗死亡率	標準化死亡率	標準化死亡率					
					推定値	95% lower	95% upper	推定値	95% lower	95% upper
Bio vs. IORRA										
Total	37	6963.91	815.39	531.31	648.50	450.01	904.70	0.94	0.66	1.29
Male	10	885.94	2001.43	1128.75	1177.77	544.25	2220.30	0.72	0.35	1.33
Female	27	6077.97	568.60	444.23	537.47	349.78	789.92	1.05	0.69	1.53
Bio vs. Japanese										
Total	37	6963.91	834.29	531.31	349.20	165.28	647.87	1.01	0.71	1.39
Male	10	885.94	921.50	1128.75	485.41	158.49	1165.58	0.97	0.47	1.78
Female	27	6077.97	751.05	444.23	209.65	125.73	328.36	1.02	0.67	1.49
Bio vs. Japanese, All death assumption										
Total	723	6963.91	834.29	10382.10	5216.78	4347.22	6209.28	19.72	18.31	21.21
Male	136	885.94	921.50	15350.95	5704.18	4065.89	7782.30	13.20	11.07	15.81
Female	587	6077.97	751.05	9657.83	4751.57	4240.93	5306.75	22.27	20.50	24.14
Bio vs. Japanese, All death assumption (before 3mo)										
Total	94	6963.91	834.29	1349.82	635.48	412.09	936.57	2.56	2.07	3.14
Male	18	885.94	921.50	1805.99	712.11	312.69	1387.99	1.55	0.89	2.52
Female	78	6077.97	751.05	1283.32	562.34	428.20	725.20	2.96	2.34	3.69
Bio vs. Japanese, All death assumption (before 6mo)										
Total	78	6963.91	834.29	1091.34	568.33	350.07	872.10	2.07	1.83	2.59
Male	15	885.94	921.50	1693.12	687.17	292.53	1366.19	1.46	0.81	2.40
Female	61	6077.97	751.05	1003.82	454.91	332.10	608.25	2.31	1.77	2.97
Bio vs. Japanese, loss to FU患者に1.65倍の死亡率の重みづけ										
Total	37.93	6963.91	834.29	544.71	359.59	173.05	659.71	1.03	0.73	1.42
Male	10.31	885.94	921.50	1163.44	509.55	167.54	1180.90	1.00	0.49	1.82
Female	27.63	6077.97	751.05	454.52	216.46	129.72	339.21	1.05	0.69	1.52

死因階位の並び方(死因階層分類表) 第10 版修正版(前版分類:ICD-10) 平成7年以降適用

死因分類番号	死因	死因分類番号	死因
1000	感染症及び寄生虫病	8000	神経系の疾患
1100	腸管感染症	8100	髄膜炎
1200	結核	8200	真菌性疾患(結核及び関連症候群)
1201	呼吸器結核	8300	パーキンソン病
1202	その他の結核	8400	アルツハイマー病
1300	敗血症	8500	その他
1400	ウイルス肝炎	7000	癌及び腫瘍の疾患
1401	A型肝炎ウイルス肝炎	8000	互及び乳癌の疾患
1402	B型肝炎ウイルス肝炎	9000	循環器系の疾患
1403	その他のウイルス肝炎	9100	高血圧性疾患
1500	ヒト免疫不全ウイルス病	9101	虚血性心疾患及び心腎疾患
1600	その他の感染症及び寄生虫病	9102	その他
2000	新生物	9200	心疾患(高血圧性を除く)
2100	悪性新生物	9201	慢性リウマチ性心疾患
2101	口腔、口腔及び咽頭	9202	急性心筋梗塞
2102	食道	9203	その他の虚血性心疾患
2103	胃	9204	慢性非リウマチ性心臓疾患
2104	結腸	9205	心臓症
2105	直腸及び結腸移行部及び直腸	9206	不整脈及び伝導障害
2106	肝及び胆管内胆管	9207	心不全
2107	胆のう及びその他の胆道	9208	その他
2108	肺	9300	脳血管疾患
2109	喉頭	9301	くも膜下出血
2110	気管、気管支及び肺	9302	脳内出血
2111	皮膚	9303	脳梗塞
2112	乳房	9304	その他
2113	子宮	9400	大動脈症及び解離
2114	卵巣	9500	その他
2115	前立腺	10000	呼吸器系の疾患
2116	膀胱	10100	インフルエンザ
2117	中枢神経系	10200	肺炎
2118	悪性リンパ腫	10300	急性気管支炎
2119	白血病	10400	慢性呼吸器性肺炎
2120	その他のリンパ系組織、造血組織及び関連組織	10500	喘息
		10600	その他

死因

死因	N=38
感染症	6
敗血症・深在性真菌症・細菌性	髄膜炎・肺結核
悪性新生物	5
胃・大腸など	
呼吸器系	18
肺炎	8
間質性肺炎	7
その他	3
循環器系	5
虚血性疾患	2
脳梗塞	2
その他	4
アミロイドーシス、肝機能障害など	

Disease specific SMR

	observed	py	stdrate	crude	adj	adj.l	adj.u	smr	smr.l	smr.u
悪性腫瘍										
Total	5	6963.91	238.78	71.80	32.83	6.72	96.28	0.30	0.10	0.71
Male	1	885.94	294.46	112.87	35.49	0.90	197.71	0.22	0.01	1.23
Female	4	6077.97	185.45	65.81	30.28	8.17	77.93	0.33	0.09	0.86
肺炎										
Total	8	6963.91	67.79	114.88	158.21	54.00	359.05	4.35	1.88	8.56
Male	4	885.94	74.33	451.50	233.76	54.73	644.56	6.39	1.74	16.36
Female	4	6077.97	61.53	65.81	85.85	13.45	281.54	3.29	0.90	8.43

虚血性心疾患、脳血管障害はevent数が少なくて計算できず。
「感染症」としては選択死因分類に項目なし。

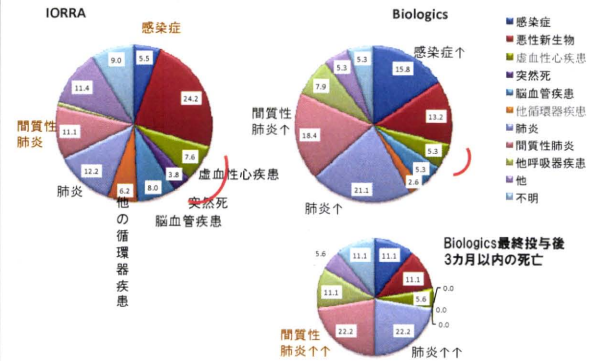
生物学的製剤の最終投与と死亡

- 生物学的製剤最終投与から死亡までの期間
- 8~1,783日、平均303.9±395.1日
- 生物学的製剤最終投与から3カ月以内の死亡: 17例
 - 感染症 2例
 - 悪性新生物 2例
 - 呼吸器系 10例 (肺炎4例、間質性肺炎4例)
 - 循環器系1例
 - その他 2例

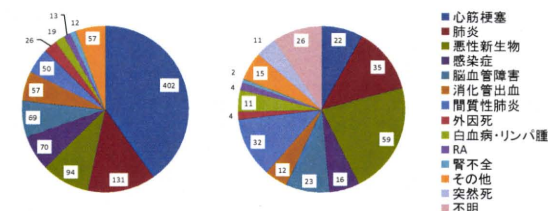
最終投与後3か月以内の死因

死因	死亡全例 N=38	最終投与後3か月以内 の死亡n=17
感染症	6	2
敗血症・深在性真菌症・細菌性 髄炎・肺結核		
悪性新生物	5	2
胃・大腸など		
呼吸器系	18	10
肺炎	8	4
間質性肺炎	7	4
その他	3	2
循環器系	5	1
虚血性疾患	2	1
脳梗塞	2	
その他	4	2
アミロイドーシス、肝機能障害など		

死因比較



日本人と欧米人RAで 合併症・死因は異なる



Wolfe et al:A&R;1994;37:481

IORRA289例の死因

まとめ

- 生物学的製剤を使用した2,746例、6,965.7人年について、生命予後を検討した。
- 標準化死亡比SMRは日常診療コホートIORRAと差はなかった。
- 死因はIORRAと比し、感染症や呼吸器系疾患の割合が高く、心血管障害の割合が低かった。
- 呼吸器系疾患、特に肺炎が生命予後を左右することが明らかになった。

Ⅲ. 分 担 研 究 報 告 書

生物学的製剤の関節リウマチ患者の生命予後に及ぼす影響に関する研究

研究代表者	山中 寿	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 教授
研究分担者	石黒直樹	名古屋大学大学院医学研究科整形外科 教授
	竹内 勤	慶應義塾大学医学部リウマチ内科 教授
	田中良哉	産業医科大学医学部第一内科学講座 教授
	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
	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 准教授
	福田 亙	京都第一赤十字病院糖尿病・内分泌・リウマチ科 部長
	簗田清次	自治医科大学内科学講座アレルギー膠原病学部門 教授
	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 教授
研究協力者	竹内正弘	北里大学薬学部臨床医学 教授

研究要旨

関節リウマチ患者の生命予後は悪いといわれており、その要因として身体機能障害度や疾患活動性、更にはステロイド使用との関連が指摘されている。近年導入された生物学的製剤は、強力に疾患活動性を抑制させ、欧米では心血管障害の減少により生命予後が改善する可能性が期待されるが、一方その強力な免疫抑制作用のため、感染症などのリスク上昇が懸念されている。日本においては、欧米と異なる生活習慣、死因などがあり、欧米の研究結果をそのまま日本人にあてはめることはできない。生命予後を検討する上では長期間の観察が必要である。また、生物学的製剤は高額で一般に15-30%の関節リウマチ患者に使用されるといわれているため、単施設で多くの症例を集めることは困難である。そこで、本研究ではわが国を代表する関節リウマチ診療施設6施設における生物学的製剤を使用した関節リウマチ患者の生命予後を検討した。全2,587例の登録、7,006.2人年の観察で、38例の死亡が確認された。追跡不能例が存在したためある一定の死亡予測に基づき標準化死亡比(standard mortality ratio, SMR)を算出すると1.03(95%CI 0.73-1.42)であったが、IORRA コホートを基準としたSMRは0.94(95%CI 0.66-1.29)であり、生物学的製剤使用者の生命予後は悪化しない可能性が示された。死因は 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターで行われている一般関節リウマチ観察コホート IORRA の結果に比し、悪性新生物の割合が低く、感染症・肺炎・間質性肺炎の割合が高かった。これらの結果を踏まえ、至適な関節リウマチの治療を提言していきたい。

A.研究目的

関節リウマチは元来生命予後の悪い疾患であり、その要因として身体機能障害度や疾患活動性、更にはステロイド使用との関連が指摘されている。近年、疾患活動性を強力に抑制する生物学的製剤が関節リウマチ治療に導入され、疾患活動性の低下、ステロイド使用の減少、身体機能障害の低減などが期待され、実際得られている。しかし現時点では、治療の最終アウトカムである生命予後を改善させるかを否かはまだ明らかではない。

本研究では、我が国で積極的に生物学的製剤の投与を行っている主要なリウマチ診療の共同研究として、生物学的製剤を使用した関節リウマチ患者の生命予後を検討し、一般の関節リウマチコホートであるIORRAの生命予後と比較することで、生物学的製剤投与中の患者の生命予後を明らかにし、さらに関節リウマチ患者の至適医療の提言につなげることを目的とした。

B.研究方法

本研究は平成20年度からの3年計画の最終年度に当たり、平成20年度、21年度で構築してきたコホートの解析を行う年度である。

自治医科大学アレルギー膠原病内科、埼玉医科大学総合医療センターリウマチ膠原病内科、東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター、名古屋大学整形外科、京都第一赤十字病院糖尿病内分泌リウマチ科、産業医科大学第一内科において、治験期間中も含めて生物学的製剤を1度でも使用した患者をすべて登録し、その患者の生命予後を日本人における死亡と比較検討し標準化死亡比(standardized mortality ratio, SMR)を算出した。2010年5月15日の最終観察時、追跡不能の患者に対しては、全員生存と仮定、6か月前まで受診していた症例を生存と仮定、Sokkaらの報告に基づき、追跡不能例は1.65倍死亡しやすくと仮定[1]しSMRを算出した。また、死因についても検討し、疾患特異的標準化死亡比(Disease specific

SMR)も算出した。これらの結果を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っている関節リウマチ患者 IORRA コホートの SMR[2]とも比較検討した。

(倫理面への配慮)

生物学的製剤を使用している患者に対し、当該施設に通院不可能となった場合に、郵送にて生死、生物学的製剤の継続などについて調査を行うことをあらかじめ同意をとった。各施設の倫理委員会の承認を受けた。

C. 研究結果

全 2,587 例 (女性 2,225 例 86%) が登録された。登録施設と患者数を表 1 に示す。

表 1 : 生物学的製剤コホートの参加施設と登録例数

京都第一赤十字病院 糖尿病内分泌リウマチ科	146
埼玉医科大学総合医療センター リウマチ膠原病内科	249
産業医科大学第一内科 (関連病院を含む)	936
自治医科大学 アレルギー膠原病内科	217
東京女子医科大学附属 膠原病リウマチ痛風センター	564
名古屋大学整形外科 (関連病院を含む)	636
合計	2,746

平均年齢(±SD) 55.8±13.9 歳、罹病期間 10.2±7.0 年、BMI 21.5±3.41、RF 陽性 82.0%。既往歴として、肺結核 3.4%、悪性新生物 4.3%、虚血性心疾患 1.2%、消化管出血 0.8%が認められた。合併症として間質性肺炎 6.1%、糖尿病 7.4%であった。疾患活動性は DAS28(ESR) 5.6±1.2、DAS28-CRP 4.9±1.2、身体機能障害度は J-HAQ 1.02±0.73、HAQ 1.38±0.83、MHAQ 0.82±0.67 であった。Methotrexate(MTX) は 78%に使用されており、その使用量 8.2±2.4mg/週、ステロイドは 55%に使用されていた。初回生物学的製剤はインフリキシマブ 41.3%、エタネルセプト 39.0%、アダリムマブ 12.7%、トシリズマブ 6.3%であった。

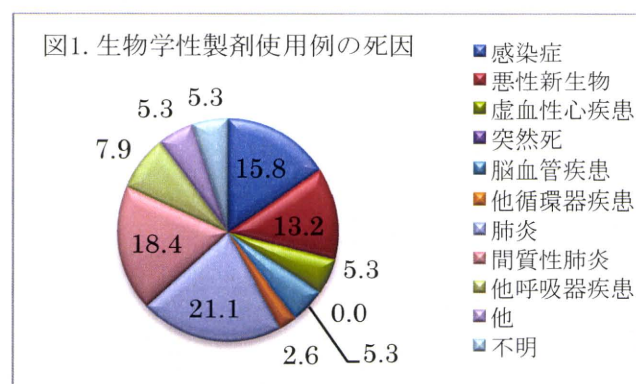
今回の生物学的製剤コホートと IORRA コホートの患者背景を比較したものが表 2 である。

表 2. 生物学的製剤コホートと IORRA コホートの患者背景の比較

	今回のBio cohort	IORRA
観察症例数	2,746	7,926
平均観察期間(年)	2.59±1.81	4.8±2.1
平均年齢(歳)	55.8±13.9	56.5±13.1
平均罹病期間(年)	10.2±7.0	8.5±8.3
DAS28 (ESR)	5.6±1.2	4.0±1.3
DAS28-CRP	4.9±1.2	
J-HAQ/HAQ/MHAQ	1.02/1.38/0.82	0.79/-/-
MTX	78%	34.2%
SMR (全員生存と仮定)	1.01 (0.66-1.29)	1.03 (0.91-1.15)
SMR (一定の割合で死亡と推定)	2.07 (1.63-2.59)*1 1.03 (0.73-1.42)*2	1.46 (1.32-1.60)*3 1.90 (1.75-2.07)*4

観察終了日までに 972 例(37.6%)ですでに 1 剤目の生物学的製剤の投与が中止されていた。1 剤目中止例における中止理由は、著効 7.1%、効果不十分 38.6%、副作用 19.8%、経済的理由 2.9%であった。2 剤目を使用したのは 947 例で、3 剤目使用は 484 例であった。

7,006.2 人年を観察し 2,010 年 5 月 15 日時点で 723 例が追跡不能であった。観察期間中の死亡は 38 例 (男性 11 例、女性 27 例) で、生物学的製剤最終投与から死亡までの期間は 8~1,783 日、平均 303.9±395.1 日であった。死因は呼吸器疾患 18 例 46.2% (肺炎 8 例、間質性肺炎 7 例、急性呼吸不全 2 例、肺胞出血 1 例)、感染症 6 例 15.4% (含む肺結核 1 例)、悪性新生物 5 例、虚血性心疾患 2 例、脳血管障害 2 例を含む循環器障害 5 例、アミロイドーシス 1 例ほかなどであった。生物学的製剤最終投与から 3 カ月以内に死亡したのは 17 例、内訳は呼吸器疾患 10 例 58.8% (肺炎 4 例、間質性肺炎 4 例)、感染症 2 例 11.8%、悪性新生物 2 例、循環器系 1 例であり、呼吸器系疾患による死亡が半数以上を占めていた (図 1)。



追跡不明の患者が全員生存していると仮定すると生物学的製剤使用 RA 患者の SMR は 1.01 (95% CI 0.71-1.39)、6 か月前まで生存が確認されていた例を観察終了時生存と仮定すると SMR はそれぞれ 2.07 (95%CI 1.63-2.59)であった。追跡不能例が 1.65 倍死

亡率が高いと仮定すると SMR は 1.03 (95% CI 0.73-1.42) となった。IORRA コホートを基準にすると、SMR は 0.94 (95% CI 0.66-1.29) となり有意差はなかった。

表 3：生物学的製剤投与中の患者の標準化死亡比 (SMR)

2,746 例の観察人年：6,965.7 人年
死亡 38 例 (男：女=11:27)
最終観察時点(2010年5月)において追跡不可：723 例
標準化死亡比(SMR) (日本人一般人口に対する比)
追跡不能例が全員生存と仮定
1.01 (95% CI 0.71-1.39)
6 か月前までの生存確認例を最終観察時生存と仮定
2.07 (95% CI 1.63-2.59)
3 か月前までの生存確認例を最終観察時生存と仮定
2.56 (95% CI 2.07-3.14)
追跡不能例は 1.65 倍死亡率が高いと仮定
1.03 (95% CI 0.73-1.42)

疾患特異的 SMR は悪性新生物は高くはないものの、肺炎は全体でまた特に男性(disease-specific SMR 6.39 (95% CI 1.74-16.36))で有意に高かった (表 4)。

表 4. 疾患特異的 SMR

		観察数	観察人年	SMR	95% CI
悪性新生物	全体	5	6963.9	0.30	0.10-0.71
	男	1	885.9	0.22	0.01-1.23
	女	4	6078.0	0.33	0.09-0.86
肺炎	全体	8	6963.9	4.35	1.88-8.56
	男	4	885.9	6.39	1.74-16.36
	女	4	6078.0	3.29	0.90-8.43

D. 考察

関節リウマチの治療は生物学的製剤の導入により著しく改善した。その一方で、生物学的製剤使用により、感染症の増加が懸念されている[3, 4]。これまでに生命予後が改善するという明らかな報告はなかったが、最近、生物学的製剤により生命予後は悪化しないとする報告が西欧より報告された[5]。人種も環境も合併症病態も異なる日本においては、西欧の結果をそのままあてはめることはできない。また、日本においてはコホートでの継続調査には多大な困難を伴う。今回、関節リウマチ診療を行っている代表的な施設において共同研究を行い、追跡不能例の予測死亡を加味した

うえで、生物学的製剤使用者の SMR は 1.03 (95% CI 0.73-1.42)程度と推測される。IORRA を対照として比較検討すると有意差はなくなるものの、生物学的製剤を実臨床で使用可能な症例においては、その生命予後を悪化させないことが示唆された。

肺炎を含む呼吸器病変や感染症は、一般の関節リウマチコホートにおいても頻度の高い死因であったが、今回生物学的製剤使用者においてはよりその割合が増大していた。したがって、欧米での報告同様、生物学的製剤使用に際しては肺炎、感染症には十分留意する必要があることが示唆された。一方、関節リウマチの炎症と関連があるとされる虚血性心疾患による死亡は少ない傾向がみられた。

生物学的製剤を使用可能な条件を満たした関節リウマチ患者の生命予後は、通常治療の関節リウマチ患者コホートのそれより悪くはなく、感染症は増加する可能性があるものの、虚血性心疾患などが減少する可能性も示唆された。これらの結果を踏まえ、より関節リウマチの至適な治療を提言していきたい。

E. 結論

関節リウマチにおける生物学的製剤の使用により、感染症や呼吸器病変には注意が必要であるが、関節リウマチ患者の生命予後の改善が望める可能性も見えてきた。

文献

1. Kauppi M, et al. Survey nonresponse is associated with increased mortality in patients with rheumatoid arthritis and in a community population. *Journal of Rheumatology*. 2005;32:807-10.
2. Nakajima A, et al. Mortality and cause of death in Japanese patients with rheumatoid arthritis based on a large observational cohort, IORRA. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2010;39:360-7.
3. Galloway JB, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology*. 2011;50:124-31.
4. Leombruno JP, et al. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68:1136-45.
5. Lunt M, et al. No evidence of association between anti-tumor necrosis factor treatment and

mortality in patients with rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis and Rheumatism*. 2011;62:3145-53.

F.健康危険情報

特記事項なし

G.研究発表

1.論文発表

1. 山中 寿: 関節リウマチ「日本臨床」株式会社日本臨床社 2010; 68(10):1896-1899.
2. 山中 寿: 2010年における関節リウマチ診療のABC「治療学」ライフサイエンス出版 2010; 44(10):5-10.
3. 山中 寿, 石黒直樹, 竹内 勤: 治療戦略はどのように変わったか-パラダイムシフトの真の意味「治療学」ライフサイエンス出版 2010;44(10):87-94.
4. 山中 寿: 関節リウマチ診療の進化-care to cure-「東京内科医会誌」日本内科学会 2010; 26(1):8-13.
5. Shidara K, Inoue E, Hoshi D, Sato E, Nakajima A, Momohara S, Taniguchi A, Yamanaka H. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody predicts functional disability in patients with rheumatoid arthritis in a large prospective observational cohort in Japan. *Rheumatol Int*. 2010 Nov 27. [ahead of print]
6. Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Singh G, Sato E, 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. *Scand J Rheumatol*. 2010; 39(5):360-367.
7. Yamanaka H, 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*. 2011; 21(2):122-133.
8. Kitahama M, Okamoto H, Koseki Y, Inoue E, Kaneko H, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H. Efficacy and safety of tacrolimus in 101 consecutive patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2010; 20(5):478-485.
9. 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; 42(6):515-519.
10. Yano K, Ikari K, Inoue E, Tokita A, Sakuma Y, Hiroshima R, Iwamoto T, Kawakami K, Taniguchi A, Yamanaka H, 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*. 2010; 20(5):452-457.

11. Yamada T, Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H. Incidence of malignancy in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2010 May 16. [Epub ahead of print]
12. Ichikawa Y, Saito T, Yamanaka H, 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*. 2010; 37(4):723-729.
13. 山中 寿: 関節リウマチ(内科)「今日の治療指針」総編集:山口 徹、北原光夫、福井次矢 医学書院 2010 P.669-671
14. 山中 寿: 関節リウマチ-内科的治療「リウマチ病学テキスト」編集:日本リウマチ学会・日本リウマチ財団 診断と治療社 2010 P.326-333

2.学会発表

1. 篠崎美樹子, 佐藤恵里, 瀬戸洋平, 井上永介, 中島亜矢子, 谷口敦夫, 山中 寿: 生物学的製剤の選択に影響を与える要因 第54回日本リウマチ学会学術集会. 2010年4月22~25日 神戸
2. 小嶋俊久, 萩野 登, 後藤美賀子, 宮坂信之, 山中 寿, 竹内 勤, 當間重人, 石黒直樹, 山本一彦: 本邦におけるエタネルセプトの使用状況-関節リウマチ10427例の横断調査より- 第54回日本リウマチ学会学術集会. 2010年4月22~25日 神戸
3. 小橋川剛, 南家由紀, 星 大介, 五野貴久, 八子 徹市川奈緒美, 山中 寿, 山縣 元, 小竹 茂: RA患者における妊娠・出産の現状-IORRAコホートにおける検討 第54回日本リウマチ学会学術集会. 2010年4月22~25日 神戸
4. 五十嵐中, 田中栄一, 星 大介, 井上永介, 瀬戸洋平, 中島亜矢子, 桃原茂樹, 谷口敦夫, 山中 寿, 津谷喜一郎: IORRAコホートを用いたRA患者の直接非医療費負担に関する検討 第54回日本リウマチ学会学術集会. 2010年4月22~25日 神戸
5. 田中栄一, 星 大介, 五十嵐中, 井上永介, 瀬戸洋平, 中島亜矢子, 桃原茂樹, 谷口敦夫, 津谷喜一郎, 山中 寿: IORRAコホートを用いたRA患者の直接医療費負担に関する検討 第54回日本リウマチ学会学術集会. 2010年4月22~25日 神戸
6. 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:関節リウマチの自然歴-IORRA コホートからの解析- 第54回日本リウマチ学会学術集会. 2010年4月22~25日 神戸
7. 山中 寿, 星 大介, 田中良哉, 齋藤和義, 天野宏一, 亀田秀人, 竹内 勤:国内3施設におけるトシリズマブ投与例の後ろ向き臨床研究(REACTION 試験) 第54回日本リウマチ学会学術集会. 2010年4月22~25日 神戸
 8. 星 大介, 設楽久美, 佐藤恵里, 北浜真理子, 瀬戸洋平, 浦野和子, 市川奈緒美, 小関由美, 谷口敦夫, 西本憲弘, 山中 寿:トシリズマブ投与 RA 患者における呼吸器感染症についての検討 第54回日本リウマチ学会学術集会. 2010年4月22~25日 神戸
 9. H. Yamanaka. Efficacy of Tocilizumab in Daily Practice-REACTION Study- 7th International Congress on autoimmunity. 2010年5月5-9日 リュブリャーナ, スロベニア
 10. H. Yamanaka, Y. Tanaka, E. Inoue, D. Hoshi, S. Momohara, K. Hanami, N. Yunoue, K. Saito, K. Amano, H. Kameda, T. Takeuchi. **Efficacy of tocilizumab in rheumatoid arthritis patients in daily clinical practice in Japan: Results from a retrospective study(REACTION Study).** Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2010).June,2010, Rome,Italy
 11. H. Kameda, K. Kanbe, E. Sato, Y. Ueki, K. Saito, S. Nagaoka, T. Hidaka, T. Atsumi, M. Tsukano, T. Kasama, S. Shiozawa, Y. Tanaka, H. Yamanaka, T. Takeuchi. Etanercept (ETN) plus methotrexate (MTX) combination therapy resulted in better clinical and radiographic outcomes than ETN monotherapy even in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX treatment: 104-week results from the JESMR Study. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2010).June,2010, Rome,Italy
 12. Y. Seto, E. Inoue, E.-I. Tanaka, A. Nakajima, E. Sato, D. Hoshi, K. Shidara, H. Inoue, S. Momohara, A. Taniguchi, H. Yamanaka. Suppression of disease activity with methotrexate and/or TNF inhibitors but not corticosteroid ameliorates the functional disability of RA patients in a large prospective cohort Study. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2010).June,2010, Rome,Italy
 13. E. Tanaka, T. Yamada, E. Inoue, A. Nakajima, A. Taniguchi, S. Momohara, H. Yamanaka. Excess coronary heart disease incidence in patients with rheumatoid arthritis in Japan: from a large observational study, IORRA. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2010).June,2010, Rome,Italy
 14. T. Sokka, T. Pincus, H. Kautiainen, F. Gogus, D. Henrohn, A. Naranjo, D. Karateev, S. Sierakowski, F. Bonte-Mineur, S. Rexhepi, H. Yamanaka, A. Nakajima, G.F. Ferraccioli, M. Cutolo, P. Minnock, P. Géher, F.N. Skopouli, G. Herborn, S. Wassenberg, L. Gossec, K. Otsa, K. Hørslev-Petersen, J. Lazovskis, G. da Rocha Castelar Pinheiro, P. Airton Rocha, S. Toloza,QUEST-RA. Country economy rather than disease activity predicts initiation of a biologic treatment over a 4- 5-year follow up in a world-wide cohort of RA. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2010).June,2010, Rome,Italy
 15. M. Kitahama, E. Inoue, A. Nakajima, S. Momohara, A. Taniguchi, H. Yamanaka. Efficacy of adjunctive tacrolimus in patients with active RA despite treatment with MTX: results from an observational STUDY. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2010).June,2010, Rome,Italy
 16. T. Yamada, E. Tanaka, E. Inoue, A. Nakajima, A. Taniguchi, S. Momohara, H. Yamanaka. Lower incidence of stroke in Japanese patients with rheumatoid arthritis in an observational cohort, IORRA compared to Japanese population. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2010).June,2010, Rome,Italy
 17. K. Shidara, E. Inoue, D. Hoshi, E. Sato, Y. Seto, E. Tanaka, A. Nakajima, S. Momohara, A. Taniguchi, H. Yamanaka. Genetic contribution to the clinical features of rheumatoid arthritis. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2010).June,2010, Rome,Italy
 18. T. Suzuki, K. Ikari, Y. Toyama, A. Taniguchi, H. Yamanaka, S. Momohara. CD2/CD58, PLCL2 and REL are associated with RA susceptibility in a Japanese population. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2010).June,2010, Rome,Italy
 19. T. Suzuki, K. Ikari, K. Yano, Y. Toyama, A. Taniguchi, H. Yamanaka, S. Momohara. DVWA, osteoarthritis-associated gene, is associated with joint destruction in patients with rheumatoid arthritis. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR 2010).June,2010, Rome,Italy
- 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
特記事項なし