

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～

研究分担者 田中良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座 教授

研究協力者 齋藤和義 産業医科大学医学部第一内科学講座 准教授

研究協力者 岡田洋右 産業医科大学医学部第一内科学講座 講師

研究要旨 関節リウマチ(RA)患者に於いて、心・脳血管障害は生命予後に大きな影響を及ぼすが、血管障害の減少という観点からの生物学的製剤による至適医療は確立されていない。平成 21, 2 年度は、TNF 抗体インフリキシマブ(IFX)が高分子量アディポネクチン(HMW-AN)や HDL-C を疾患活動性とは無関係に増加させると報告した。平成 22 年度は、脂質関連検査値の上昇が懸念されている抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブに関して、インスリン抵抗性、脂質代謝などへ与える影響を検討した。①TCZ で治療した患者 54 例(年齢 58.4, BMI 21.8)は、治療 24 週後に DAS28 は顕著に低下した(5.91→3.06)。②TC(189.9→216.9), HDL-C(60.1→72.4)、LDL-C(114.0→132.8)は有意に増加したが、動脈硬化指数は正常範囲で変動せず、これらの変化率は MTX コントロール群(N=20)と差を認めなかった。③投与前 HMW-AN は有意に男性で高値で、BMI と逆相関した。TCZ 投与後 24 週に、血清 HMW-AN(10.6→13.5 μ g/ml)は有意に上昇した。④AN の変化率は投与前 DAS28、DAS28 の変化率、ステロイド使用量、MTX 併用の有無、生物学的製剤の使用歴に関係せず、頸動脈 IMT は不変であった。⑤24 週後の AN の変化率は、IFX と TCZ で有意差は認めず、IFX から TCZ へのスイッチ群は TNF 阻害療法間でのスイッチよりも AN 改善率が高い傾向にあった。IL-6 阻害薬は、TNF 阻害薬と同様に AN 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。この作用は、疾患活動性制御にかかわらず認められ、IL-6 阻害薬、TNF 阻害薬が滑膜炎の制御のみならず、代謝系に直接作用して斯様な効果を齎した可能性が示唆された。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)患者に於いて、心・脳血管障害は生命予後に大きな影響を及ぼすが、血管障害の減少という観点からの生物学的製剤による至適医療は確立されていない。また、生物学的製剤により生命予後の改善、特に心・脳血管障害のイベントの低下が報告されるがその機序に関しても十分に解明されていない。昨年度、TNF 抗体インフリキシマブ(IFX)が高分子量アディポネクチン(HMW-AN)や HDL-C を疾患活動性とは無関係に増加させると報告した。今年度は、脂質関連検査値の上昇が懸念されている抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブに関して、微量ながら動脈硬化抑制能を有する可能性が示唆される globular form AN を含む AN への影響、インスリン抵抗性、脂質代謝などへ与える影響を検討した。

B. 研究方法

ACR の分類基準で RA と診断され、MTX に効果不十分あるいは腎障害などの基礎疾患などにて併用できずに疾患活動性の高い RA 患者 54 例を TCZ 8mg/kg/4W で、また、コントロールとして 20 例を MTX で治療した。治療 24 週後に、疾患活動性、脂質・糖代謝、動脈関連マーカー、頸動脈 IMT 等を評価した。

(倫理面への配慮)

本研究は臨床試験登録(UMIN-CTR)を行い、本施設の倫理委員会で承認の上、実施された。患者からインフォームドコンセントを得た上で、倫理委員会の規約を遵守し、所属機関の現有設備を用いて行う。患者の個人情報が入属機関外に漏洩せぬよう、試料や解析データは万全の安

全システムをもって厳重に管理し、人権擁護に努めると共に、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益や危険性も被らない事を明確にする。

C. 研究結果

①TCZ で治療した患者 54 例(年齢 58.4、罹患期間 13.1 年、BMI 21.8)は、治療 24 週後に DAS28 は顕著に低下した(5.91→3.06)。②TC(189.9→216.9)、HDL-C(60.1→72.4)、LDL-C(114.0→132.8)、レムナント様 LP-C(3.90→6.49mg /dl)は有意に増加したが、動脈硬化指数は正常範囲で全く変動せず、これらの変化率は MTX コントロール群(N=20)と差を認めなかった。③HbA1c(5.42→5.16%)は有意に改善した。④投与前 HMW-AN、globular-AN は有意に男性にて高値で、BMI と逆相関した。TCZ 投与後 24 週に、血清 HMW-AN(10.6→13.5µg/ml)、globular AN(14.3→18.9ng /ml)は有意に上昇した。⑤AN の変化率は投与前 DAS28、DAS28 の変化率、ステロイド使用量、MTX 併用の有無、生物学的製剤の使用歴に関係せず、頸動脈 IMT は不変であった。⑥24 週後の AN の変化率は、IFX と TCZ で有意差は認めず、IFX から TCZ へのスイッチ群は TNF 阻害療法間でのスイッチよりも AN 改善率が高い傾向にあった。

D. 考察

RA における IL-6 阻害は TC の上昇を惹起するが、動脈硬化指数を変化させなかった。さらに、C 末端の球状ドメインのみからなる globular AN は AdipoR1,2 ともに高い親和性を有することより微量でも抗動脈硬化作用を有する可能性が示唆されている。したがって、TCZ は、HMW と globular AN を上昇させ、インスリン抵抗性改善を介して抗動脈硬化作用を有すると考えられた。また、HMW-AN 変化率は、罹病期間、DAS28 改善率、ステロイド使用量、MTX 併用の有無や生物学的製剤使用歴と関連せず、TCZ は TNF 阻害薬と同様に滑膜炎制御とは異なる機序、即ち、脂肪細胞等における AN 転写誘導などを介して脂質代謝に関与すると考えられた。さらに、AN 値は TCZ 治療前後で女性で高値であり、アンドロゲンによる AN の転写制御が血管障害発症抑制の性差の一因と考えられた。また、AN は TNF 阻害薬から TCZ へのスイッチで上昇し、IL-6 阻害では IRI 改善は軽度であり、TNF と IL-6 阻害による脂質代謝、糖代謝に及ぼす影響は異なる経路を介する可能性が示された

E. 結論

IL-6 阻害薬は、TNF 阻害薬と同様に AN 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。この作用は、疾患活動性制御にかかわらず認められ、IL-6 阻害薬、TNF 阻害薬が滑膜炎の制御のみならず、代謝系に直接作用して斯様な効果を齎した可能性が示唆された。今後、心・脳血管障害の減少という観点からも、生物学的製剤を用いた RA の至適医療の確立を目指していく。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, Nojima T, Miyasaka N, Koike T. Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis, RRR (remission induction by remicade in RA) study. *Ann Rheum Dis* (2010) 69, 1286-1291
2. Nakano K, Yamaoka K, Hanami K, Saito K, Sasaguri Y, Yanagihara N, Tanaka S, Katsuki I, Matsushita S, Tanaka Y. Dopamine induces IL-6-dependent IL-17 production via D1-like receptor on CD4 naïve T-cells and a D1-like receptor antagonist SCH-23390 inhibits cartilage destruction in a human rheumatoid arthritis/SCID mouse chimera model. *J Immunol* (in press)
3. Oshita K, Yamaoka K, Udagawa N, Fukuyo S, Sonomoto K, Maeshima K, Kurihara R, Nakano K, Saito K, Okada Y, Chiba K, Tanaka Y. Human mesenchymal stem cells inhibit osteoclastogenesis through osteoprotegerin production. *Arthritis Rheum* (in press)
4. Sawamukai N, Yukawa s, Saito K, Nakayamada S, Kambayashi T, Tanaka Y. Mast cell-derived tryptase inhibits apoptosis of human rheumatoid synovial fibroblasts via rho-mediated signaling. *Arthritis Rheum* (2010) 62, 952-959
5. Choo Q-Y, Ho PC, Tanaka Y, Lin H-S. Histone

deacetylase inhibitors MS-275 and SAHA induced growth arrest and suppressed lipopolysaccharide-stimulated NF-kappaB p65 nuclear accumulation in human rheumatoid arthritis synovial fibroblastic E11 cells. *Rheumatology* (2010) 49, 1447-1460

6. Suzuki K, Saito K, Tsujimura S, Nakayamada S, Yamaoka K, Sawamukai N, Iwata S, Nawata M, Nakano K, Tanaka Y. A calcineurin inhibitor, tacrolimus overcomes treatment-unresponsiveness mediated by P-glycoprotein on lymphocytes in refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* (2010) 37, 512-520
7. Iwata S, Saito K, Tokunaga M, Yamaoka K, Nawata M, Yukawa S, Hanami K, Fukuyo S, Miyagawa I, Kubo S, Tanaka Y. Phenotypic changes of lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus who are in longterm remission after B cell depletion therapy with rituximab. *J Rheumatol* (in press)

2. 学会発表

1. Y. Tanaka. Clinical development and Phase III studies of tocilizumab. 7th International Congress on Autoimmunity, Ljubljana, Slovenia. 平成22年5月5-9日
2. Y. Tanaka, M Suzuki, H Nakamura, S Toyozumi, SH Zwillich. The oral JAK inhibitor tasocitinib (CP-690,550 (CP)) in combination with methotrexate (MTX) is efficacious in a dose-dependent manner in active rheumatoid arthritis (RA). The Annual European Congress of Rheumatology 2010, Rome, Italy. 平成22年6月15-19日
3. Y. Tanaka, T. Takeuchi, T. Mimori, N. Miyasaka, T. Koike. The possibility of maintaining low disease activity after discontinuation of infliximab in RA patients: An interim report for the second year of the RRR study. The Annual European Congress of Rheumatology 2010, Roma, Italy, 平成22年6月15-19日
4. Y. Tanaka, T. Abe, T. Takeuchi, A. Yamamoto, N. Miyasaka. Abatacept demonstrated long-term safety

and efficacy in active RA patients who showed inadequate response to methotrexate: an analysis of the Japanese phase III open-label, long-term extension trial. The 14th Asian Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR) Congress, Hong Kong, China. 平成22年7月11-15日

5. Tanaka Y. Paradigm shift of the treatment of rheumatoid arthritis by TNF-targeting biologics. The 14th International Congress of Immunology (ICI), Kyoto. 平成22年8月22-27日
6. Tanaka Y. B cell depletion in systemic lupus erythematosus. The 14th International Congress of Immunology (ICI), Kyoto, 平成22年8月22-27日
7. Tanaka Y. Safety profiles of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in the post-marketing surveillance program. International symposium for Safety of Biologics in Patients with Rheumatoid Arthritis: Merging evidence from large-scale cohort studies in Japan and overseas. Tokyo, 平成22年10月9日
8. Y. Tanaka, M Harigai, T Takeuchi, H Yamanaka, N Ishiguro, K Yamamoto, TMU Rahman, T Yoshinari, N Miyasaka, T Koike. Golimumab, a Human Anti-TNF α Monoclonal Antibody Administered Subcutaneously Every Four Weeks in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Despite Methotrexate Therapy: 24-Week Results of Clinical and Radiographic Assessments. The 74th National Meeting of American College of Rheumatology, Atlanta, USA, 平成22年11月6-12日

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

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

研究分担者 福田 互 京都第一赤十字病院 糖尿病・内分泌・リウマチ科 部長
研究協力者 尾本篤史 京都第一赤十字病院 糖尿病・内分泌・リウマチ科 医長

研究要旨

関節リウマチ (RA) では内臓・筋蛋白の減少と脂肪の蓄積を特徴とする栄養障害がみられ、患者の生活の質や予後を悪化させている。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。12ヶ月間の Tumor Necrosis Factor blockade (TNFB)による継続的治療を行った患者群と methotrexate と古典的抗リウマチ薬を投与した2つの患者群で、両群間および糖質コルチコイド (GC) 投与の有無による差はみられなかったものの、疾患活動性の低下とともに RA の栄養障害は有意に改善し得ることが明らかになった。

A.研究目的

関節リウマチ (RA) では内臓・筋蛋白の減少と脂肪の蓄積を特徴とする rheumatoid cachexia と呼ばれる栄養障害がみられる。それは高い疾患活動性の持続により発症し、患者の生活の質 (QOL) や機能予後を低下させ、生命予後の悪化にも寄与すると推定されている。また、近年 RA 患者の死因として動脈硬化性疾患の頻度が高いことから、その生命予後を規定する因子として動脈硬化が注目されているが、栄養障害をもたらす代謝障害は同時に動脈硬化の進展に寄与することが推定される。われわれは Tumor Necrosis Factor blockade (TNFB)や methotrexate (MTX)、糖質コルチコイド (GC) などの RA 治療薬がこの栄養障害におよぼす効果を評価するために以下の研究を行った。

B.研究方法

京都第一赤十字病院糖尿病・内分泌・リウマチ科通院中の RA 患者 343 名で、Body Mass Index (BMI)、上腕筋面積 (AMA)、上腕三頭筋皮下脂肪厚 (TSF) と血清アルブミンの4つの栄養指標と罹病期間、CRP、DAS28、JHAQ スコアなどの疾患活動性指標を経時的に測定した。BMI は体重 (kg) / ((身長 (m))²) から計算し、AMA は計測した上腕周囲径 (AMC(cm)) と TSF(cm)より、 $AMA=(AMC-\pi TSF)^2/4\pi$ として算出した。

対象患者から12カ月間 TNFB (インフリキシマブ、エタネルセプトまたはアダリムマブ) を継続投与している76名と、使用せず MTX と他の抗リウマチ薬で治療中の159名の2群を、現時点で GC 投与中の患者119名と非投与の224名の2群を抽出し、以下の2つの検討を行った。①横断的検討：現在の栄養指標、活動性指標を各群間で比較した。②後ろ向きの変化量検討：過去12カ月の各指標の変化量(現在の値-12か月前の

値)を算出し、全症例で検討するとともに前述の2群間で比較した。

本研究の参加に関しては、院内掲示ともって同意にかえた。

C.研究結果

①横断的検討では DAS28 について TNFB 群が MTX 群に比して (3.668 vs 3.322, p=0.032)、GC 投与群が非投与群に比して(3.884 vs3.066, p<0.001)有意に高く、CRP、JHAQ もほぼ同様であった(図1、2)。栄養指標については、TNFB 群が MTX 群間に差はなく、GC 投与群でアルブミンが低下していたが (3.638 vs 3.938, p<0.001)、他に群間に有意な差を認めなかった。

図1

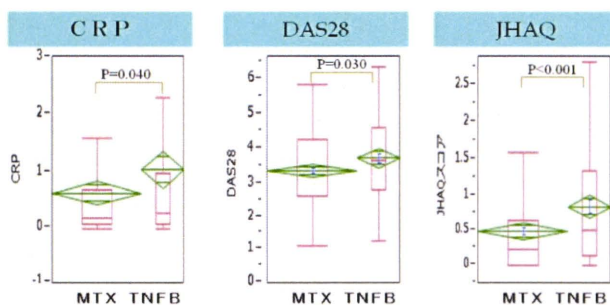
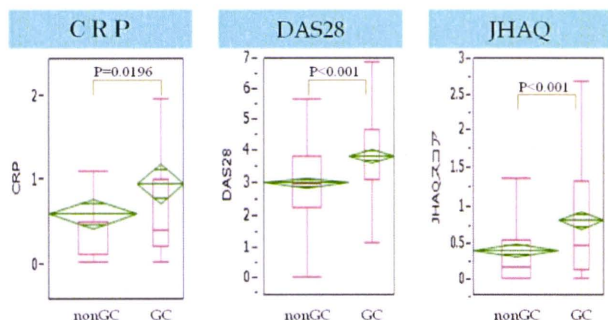


図2



②治療後 12 カ月の変化量比較では、患者全体で疾患活動性指標の改善とともに AMA の有意な増加 (+1.55mm², p<0.001) と TSF の減少傾向 (-0.70, p=0.098) を認めた (図 3、表 1)。群間比較では TNFB 群で JHAQ 改善量 (-0.163 vs -0.018, p=0.022) と GC の減量 (-0.55mg vs -1.38mg, p=0.013) が MTX 群よりも大きかったが、栄養指標には有意差がなく (表 2)、GC 投与の有無では、いずれの指標にも差を認めなかった。

図3

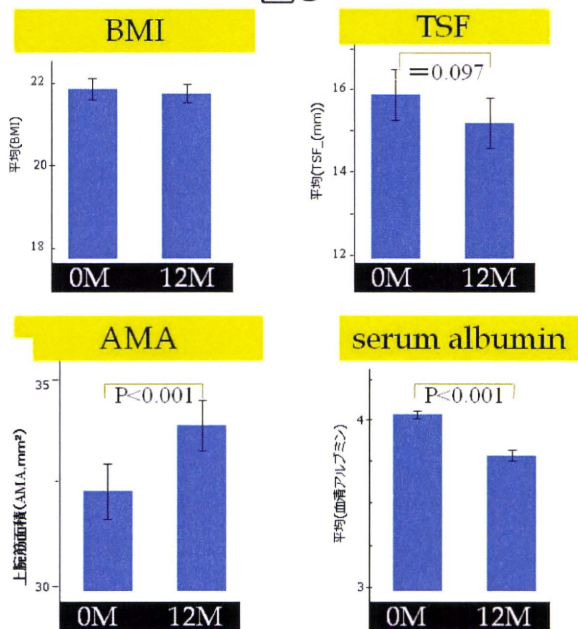


表1

	開始時	12カ月後	t検定
BMI	22.13 ± 3.20	22.01 ± 2.90	n.s.
TSF	15.99 ± 7.87	15.29 ± 7.70	p=0.098
AMA	32.39 ± 8.16	33.99 ± 7.75	p<0.001
血清アルブミン	4.06 ± 0.31	3.81 ± 0.42	p<0.001
総コレステロール	205.7 ± 30.9	195.3 ± 36.2	p<0.001
CRP	1.00 ± 1.68	0.79 ± 1.47	n.s.
DAS28	3.448 ± 1.141	3.371 ± 1.064	n.s.
JHAQ	0.636 ± 0.716	0.568 ± 0.712	p=0.026
プレニロドン量	2.127 ± 2.625	1.290 ± 1.940	p<0.001

表2

	MTX	TNFB	t検定
人数	102	54	
罹病期間	10.46	13.59	p=0.061
BMI	-0.091 ± 1.112	-0.299 ± 1.299	n.s.
TSF	-0.686 ± 4.17	-0.566 ± 5.95	n.s.
AMA	1.743 ± 4.92	1.418 ± 6.24	n.s.
血清アルブミン	-0.245 ± 0.350	-0.272 ± 0.388	n.s.
総コレステロール	-7.16 ± 29.6	-11.59 ± 27.8	n.s.
CRP	-0.298 ± 1.92	-0.037 ± 312.4	n.s.
DAS28	-0.079 ± 1.067	-0.072 ± 1.291	n.s.
JHAQ	-0.018 ± 0.369	-0.163 ± 0.372	p=0.022
プレニロドン量	-0.55 ± 1.49	-1.38 ± 2.22	p=0.013

D.考察

rheumatoid cachexia は TNFα や IL6 などの炎症性サイトカインの過剰産生により、インスリン抵抗性や基礎代謝の亢進などの代謝異常を起こし、惹起されるものと考えられている。したがって、TNFα の阻害は炎症とともに、この代謝異常を是正し、栄養障害の進行をもっとも効果的に阻止しうるものと期待される。一方で GC は糖質・脂質とタンパク質におよぼ広範な代謝障害を惹起することが知られており、rheumatoid cachexia を助長することが懸念されている。特に最近では、その使用に否定的な見解が増えている。これらの薬剤による治療が代謝異常や栄養障害に及ぼす効果を実臨床で知ることは、関節リウマチの生命予後を改善させる至適治療を選択するために、非常に重要である。

患者全体の 12 ヶ月後の変化量検討において TSF の減少傾向 AMA の増加がみられ、治療により栄養障害が改善することが示された。このことは疾患活動性のコントロールが rheumatoid cachexia を改善させることを示している点で重要である。

TNFB 群と MTX 群の比較において、今回の横断的検討で前者の疾患活動性が後者に比して有意に高かったのは、投与された症例に、重症・難治例が多かったことを示していると考えられる。12 カ月間の治療による

群間比較では、疾患活動性を直接示す JHAQ 改善、PSL 減量において TNFB は MTX を上回っており、その有用性が示されている。栄養指標に関する同様の比較では横断的検討でも変化量比較でも有意な差を認めず、TNFB の MTX に対する優越性や GC 投与が RA による栄養障害に与える影響を示すことはできなかった。前者については DXA 法や biological impedance 法などのより精緻な指標を用いた既報でも 6 か月では TNFB 投与の優位性を認められていない。栄養障害の進行には罹病期間が重要であり、疾患活動性以外の要素も重要であることもわれわれはすでに報告しており、今後、研究期間や検査感度などを再検討する必要がある。

GC 投与群と非投与群の比較では、横断的検討で前者に罹病期間が長く、DAS28、CRP の高値、栄養指標であるアルブミンの低下などが認められた。これは TNFB と同様に実臨床では難治例で、GC が用いられたことによるものと推定される。変化量の検討では、いずれの項目でも 2 群間に有意な差を認めず、代謝、栄養に対する GC の効果を検出することはできなかった。GC による代謝障害がもたらす悪影響は、疾患自体や他の治療薬がもたらす効果に較べて小さいか、あるいは抗炎症作用などにより軽減されているのかもしれない。

E. 結論

1. 12ヶ月間の TNFB や MTX による治療により、疾患活動性ととも RA の栄養障害を改善した。
2. TNFB を用いた 12ヶ月間の治療は、MTX に比して JHAQ や PSL 減量効果において勝っていたが、栄養指標の改善に差はなかった。
3. GC は、より重症の症例で投与されており、疾患活動性指標および栄養指標の改善に明らかな効果をもたらさなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tulliki Sokka, Hannu Kautiainen, Theodore Pincus, Uzanne 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*. 2010,12:R42, doi:10.1186/ar2951
2. Wataru Fukuda, Atsushi Omoto, Saori Oku, Toru Tanaka, Yasunori Tsubouchi, Masataka Kono, Yutaka Kawahito. Contribution of rheumatoid arthritis disease activity and disability to rheumatoid cachexia. *Mod Rheumatol*. 2010 Oct;20(5):439-43. Epub 2010 May 28.

3. Jawaheer D, Olsen J, Lahiff M, Forsberg S, Lahteenmaki J, da Silveira IG, Roche FA, Magalhaes Laurindo IM, Henrique de Mota LM, Drosas AA, Murphy E, Sheehy C, Quirke E, Cutolo M, Rexhepi S, Dadoniene J, Verstappen SM, Sokka T, QUEST-RA Gender, body mass index and rheumatoid arthritis disease activity: results from the QUEST-RA study. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Jul-Aug;28(4): 454-61
4. Ushigome E, Fukui M, Sakabe K, Tanaka M, Inada S, Omoto A, Tanaka T, Fukuda W, Atsuta H, Ohnishi M, Mogami S, Kitagawa Y, Oda Y, Yamazaki M, Hasegawa G, Nakamura N. Uncontrolled home blood pressure in the morning is associated with nephropathy in Japanese type 2 diabetes. *Heart Vessel*. 2011, Jan 8[Epub ahead of print]

2. 学会発表

1. 福田 亙、尾本 篤志、田中 亨、坪内 康則、河野正孝、吉川 敏一、川人 豊、. リウマチ性悪液質に対する関節リウマチの疾患活動性と身体的障害の及ぼす影響. 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. 福田 亙、尾本 篤志、田中 亨、坪内 康則、河野正孝、吉川 敏一、川人 豊、. 関節リウマチ患者における Body Mass Index と筋蛋白の減少は QOL を低下させる. 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. 尾本 篤志、福田 亙、田中 亨、川人 豊、. 白血球減少、脾腫の指摘の 15 年後に関節炎を発症した Felty 症候群の 1 例. 第 54 回日本リウマチ学会学術集会. 2010 年 4 月 22 ~25 日;神戸

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

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

研究分担者 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
研究協力者 吉尾 卓 自治医科大学内科学講座アレルギー膠原病学部門 教授
研究協力者 大西佐知子 自治医科大学内科学講座アレルギー膠原病学部門 病院助教

研究要旨 関節リウマチ (RA) 患者の生命予後が健常人と比較して短い原因の一つとして、心血管病変の増加がある。近年、RA 患者では心血管病変のリスクである small dense LDL (sdLDL) が増加していると言われている。一方、抗 TNF α 療法により生命予後が改善し、心血管イベントが減少したとの報告がある。今回我々は、抗 TNF α 製剤投与により、RA 患者の脂質代謝がどのように変化するかを、sdLDL の変化を中心に調べた。抗 TNF α 療法により CRP、DAS28-CRP の改善とともに総コレステロール、LDL コレステロール(LDL-C)、HDL コレステロール(HDL-C)、sdLDL はすべて有意に上昇したが、LDL に対する sdLDL 比 (sdLDL/LDL 比) や動脈硬化指数(AI)は減少した。抗 TNF α 療法による HDL-C 上昇並びに sdLDL/LDL-C 比や AI の減少という脂質の質の変化が心血管イベントを減少させる一因となり、RA 患者の予後改善につながる可能性が示唆された。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)患者の生命予後は健常人と比較し3~18年短いといわれている。その原因の一つとして、心血管病変(CVD)の増加がある。LDL コレステロール(LDL-C)は急性心筋梗塞の発症と因果関係が明らかになりリスクファクターの1つである。近年この LDL-C はさまざまなサイズの粒子からなり、少なくとも4つの subspecies から成り立っていることがわかった。粒子サイズと粒子密度とは強い相関があり、粒子が小型であることは比重が重いことを意味している。この直径の小さい、ピークが 25.5 μ m 以下のものを small dense LDL(sdLDL)と規定し、sdLDL を主に持つ人は CVD のリスクが高くなると報告された。その理由としては①sdLDL は正常サイズの LDL-C に比べて血管壁に取り込まれやすく、②LDL-C が小さくなるほど酸化されやすいため、と考えられている。RA 患者ではこの sdLDL が増加していることが報告されている。一方、抗 TNF α 療法により生命予後が改善し、心血管イベントが減少したとの報告がある。今回我々は、抗 TNF α 製剤の投与により、RA 患者の脂質代謝がどのように変化するかを、sdLDL の変化を中心に調べた。

B. 研究方法

抗 TNF α 療法を受けた RA 患者 50 人(インフリキシマブ投与 24 例、エタネルセプト投与 26 例)を対象とした(表 1.)。対象患者は脂質代謝に影響を及ぼす薬剤(スタチン、 β ブロッカー、経口避妊薬、甲状腺ホルモンなど)を服用していなかった。

投与前、投与2か月後、6か月後、1年後の総コレステロール(TC)、LDL-C、HDL コレステロール(HDL-C)、sdLDL を測定した。動脈硬化指数 atherogenic index(AI)を(TC-HDL-C)/HDL-C の計算式より算出した。

RA の活動性は DAS28-CRP で評価した(表 2.)。
(倫理面での配慮)

本研究は、自治医科大学倫理委員会の審査を受け、承認を受けた研究計画に則って実施された。検体は匿名化され、個人情報と切り離された形で研究に提供された。

C. 研究結果

抗 TNF α 療法により、CRP と DAS28-CRP は投与開始 2 ヶ月後から有意に低下し、各々、投与開始前の 2.14mg/dl、4.97 が 1 年後には 0.23 mg/dl、2.72 まで改善した(表 2.)。

体重、BMI に関しては投与開始前と 1 年後で特に有意差を認めなかった(表 2.)。

MTX 服用量に関しても投与開始前と 1 年後で特に有意差を認めなかったが、PSL 服用量に関しては 1 年後には投与開始前に比べて有意に低下した(表 2.)。

脂質変化について検討すると TC、HDL-C、LDL-C、sdLDL は投与前各々 120.2 mg/dl、31.9mg/dl、27.4mg/dl、9.2mg/dl と低値を示していたが、2 ヶ月後には有意に上昇し、6 ヶ月後、1 年後と更に有意に増加して行った(表 2.図 1.)。

AI と sdLDL の LDL-C に対する割合である sdLDL /LDL-C 比は投与前各々 2.56、35.3%であったが、2 ヶ月後、6 ヶ月後には徐々に低下して行き、1 年後には 2.22、27.6%と有意に低下した(表 2.図 2.3.)。

次に PSL 服用が脂質代謝変化に影響を及ぼすか否かを見る為に、31 例の PSL 服用群と 19 例の PSL 非服用群の抗 TNF α 療法後の TC、sdLDL、sdLDL /LDL-C 比、AI の変化を比較検討した(図 4.)。投与前は PSL 服用群の TC は非服用群に比較して有意に高値を示したが、2 ヶ月後、6 ヶ月後、1 年後には両群間で特に有

意差を認めなかった。sdLDL、sdLDL/LDL 比、AI に関しては投与前及び投与中で両群間に特に有意差を認めなかった。

D. 考察

今回の検討では、抗 TNF α 製剤を使用すると 2 ヶ月目には TC、HDL-C、LDL-C は有意に上昇し、その後も増加していった。従来の報告では、短期的には TC、HDL-C は上昇するが、長期的には投与前に戻るといった報告がある一方、1 年後も上昇しているという報告もあり、一定していない。今回の検討では抗 TNF α 製剤の使用にて TC、HDL-C、LDL-C は上昇し、その上昇が維持された。逆に AI は低下した。

抗 TNF α 製剤投与により sdLDL は他のコレステロールと同様 2 ヶ月目より有意に増加していたが、LDL-C に占める sdLDL の比は低下していた。これは LDL-C の全サイズは増加するが、正常サイズの LDL-C の方がより多く増加していることを示している。

抗 TNF α 製剤による CVD リスクの改善には HDL-C 上昇、AI 低下、sdLDL/LDL-C 比低下が関係している可能性が示された。

このようにコレステロールは有意に上昇するが、HDL-C の上昇や AI 低下、sdLDL/LDL-C 低下など、増加する脂質の質が抗 TNF α の CVD に対する好ましい効果を説明するかもしれない。

今回の研究では PSL の投与量が 1 年の経過で有意差をもって減少した。PSL 投与が lipid profile に影響を及ぼすという報告があるため、我々は PSL 服用群と非服用群で脂質変化を検討したが、特に有意差を認めず、PSL 投与が脂質代謝に影響を及ぼさなかった。

抗 TNF α 製剤によってコレステロールが変化する理由はよくわかっていない。他の DMARD でも RA が改善するとコレステロールは上昇すると報告され、これには CRP などの炎症物質が大きく関与しているといわれている。

抗 TNF α 製剤の好ましい効果は、lipid profile の変化のみではないと考えられている。たとえば、抗 TNF α 製剤によって endothelial function が改善するという報告がある。そういう効果に加え、今回我々の研究により、抗 TNF α 製剤の CVD に対する好ましい効果は、脂質の質の変化も関与している可能性を示すことができた。

E. 結語

抗 TNF α 療法により CRP、DAS28-CRP の改善とともに TC、LDL-C、HDL-C、sdLDL はすべて有意に上昇したが、sdLDL/LDL 比や AI は減少した。抗 TNF α 療法による HDL-C 上昇並びに sdLDL/LDL 比や AI の減少という脂質の質の変化が心血管イベントを減少させる一因となり、RA 患者の予後改善につながる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

・Matsuyama Y, Okazaki H, Tamemoto H, Kimura H, Kamata Y, Nagatani K, Nagashima T, Hayakawa M, Iwamoto M, Yoshio T, Tominaga SI, Minota S. Increased Levels of Interleukin 33 in Sera and Synovial Fluid from Patients with Active Rheumatoid Arthritis. J Rheumatol 37:18-25 2010

・Onishi S, Yoshio T, Nagashima T, Minota S. Decrease in the levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in Japanese patients with rheumatoid arthritis who responded to anti-tumor necrosis factor- α . Mod Rheumatol 2010; 20: 528-30

2. 学会発表

・松山泰, 岡崎仁昭, 木村洋貴, 永谷勝也, 釜田康行, 長嶋孝夫, 岩本雅弘, 吉尾卓, 簗田清次: リウマチ血清および関節液での IL-33 測定系の確立と疾患活動性との相関. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 神戸, 2010 年 4 月 24 日

・大西佐知子, 吉尾卓, 岩本雅弘, 簗田清次: 抗 TNF α 療法による関節リウマチ患者の脂質変化. 第 107 回日本内科学会総会, 東京, 2010 年 4 月 24 日

・大西佐知子, 吉尾卓, 丸山暁人, 池ノ谷紘平, 青木葉子, 高島志乃, 釜田康行, 長嶋孝夫, 岩本雅弘, 簗田清次: 関節リウマチ患者血縁者の抗 CCP 抗体陽性. 第 54 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 神戸, 2010 年 4 月 22 日

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

1. 特許所得

なし

2. 実用登録新案

なし

3. その他

なし

表 1. 患者背景

年齢 (年)	55 (30-74)
女性/男性	43例 / 7例
BMI (kg/m ²)	21.4 (15.6-33.1)
BW (kg)	51.6 (35.3-86.5)
罹病期間 (年)	3.4 (0.5-18)
治療	
MTX服用患者数 (%)	43 (86)
MTX投与量 (mg/週)	8 (0-10)
PSL服用患者数 (%)	31 (62)
PSL投与量 (mg/日)	4 (0-12.5)
BMI: Body mass index	数値は中央値 (範囲)
BW: 体重	
MTX: メトトレキサート	
PSL: プレドニゾロン	

表2. 抗TNF療法による関節リウマチ活動性・BW/BMI・投薬・脂質の変化

	0 (投与前)	2ヶ月	p	6ヶ月	p	1年	p
DAS28-CRP	4.97 (3.32-7.60)	3.36 (1.19-6.66)	<0.0001	2.70 (1.11-5.64)	<0.0001	2.72 (1.05-6.23)	<0.0001
CRP (mg/dl)	2.14 (0.21-10.17)	0.39 (0.00-3.51)	<0.0001	0.30 (0.01-8.50)	<0.0001	0.23 (0.00-4.86)	<0.0001
BW (kg)	51.6 (35.3-71.9)					50.0 (36.2-80.0)	0.2252
BMI (kg/m ²)	21.4 (15.6-33.1)					20.4 (15.4-35.6)	0.1566
MTX (mg/週)	8.0 (0-10)					8.0 (0-8)	0.4227
PSL (mg/日)	4 (0-12.5)					4 (0-10)	0.0464
Lipid							
TC(mg/dl)	120.2 (25.8-216.9)	141.7 (13.2-227.9)	<0.0001	151.1 (76.7-213.2)	<0.0001	179.5 (71.2-245.8)	<0.0001
HDL-C(mg/dl)	31.9 (8.5-77.1)	40.4 (12.6-84.0)	<0.0001	47.3 (18.5-90.8)	<0.0001	55.2 (21.4-96.2)	<0.0001
AI	2.56 (1.02-5.29)	2.50 (1.03-5.83)	0.5335	2.29 (0.72-6.80)	0.3272	2.22 (0.85-5.61)	0.0393
LDL-C(mg/dl)	27.4 (6.7-83.5)	39.6 (9.1-100.5)	<0.0001	44.0 (14.1-104.9)	<0.0001	71.4 (14.1-147.9)	<0.0001
sdLDL(mg/dl)	9.2 (3.1-25.4)	12.0 (5.5-24.5)	<0.0001	12.7 (5.4-50.9)	<0.0001	18.8 (5.6-69.8)	<0.0001
sdLDL/LDL(%)	35.3 (20.5-71.2)	29.9 (20.6-71.6)	0.0028	29.8 (20.3-65.8)	0.002	27.6 (20.6-56.7)	0.0006

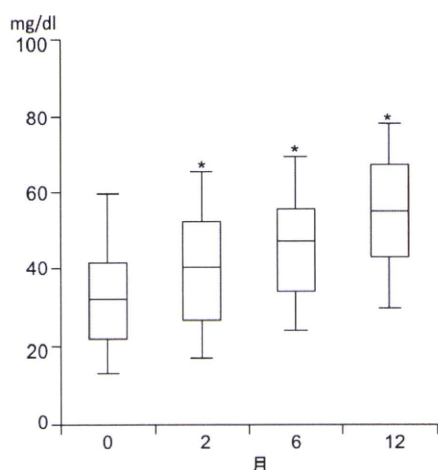


図1. 抗TNF療法後のHDLコレステロール変化 *p<0.0001

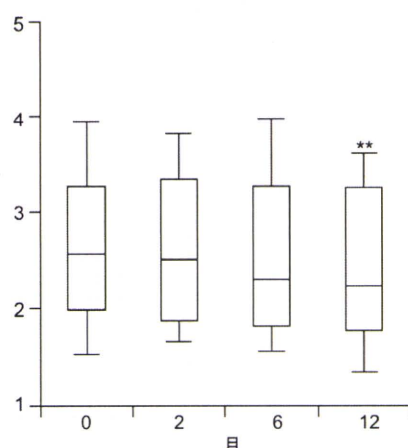


図2. 抗TNF療法後のatherogenic index変化 **p=0.0393

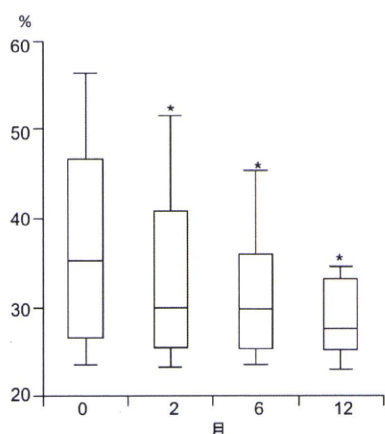


図3. 抗TNF療法後のsdLDL/LDL比変化 *p<0.005

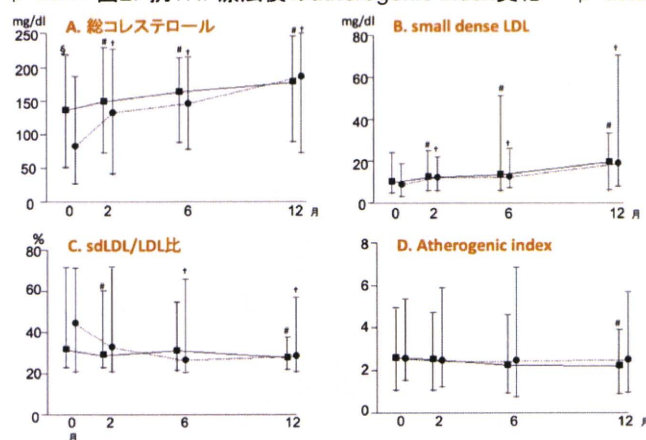


図4. PSL服用群(n=31)と非服用群(n=19)の脂質変化

■ PSL(+) [PSL投与前群 (n = 31)] # : p<0.05 vs 0週
● PSL(-) [PSL非投与前群 (n = 19)] † : p<0.05 vs 0週
§ : p<0.05 vs PSL(-)

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—

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

研究要旨

生物学的製剤により、関節リウマチの治療目標は「寛解」といわれるようにもなった。日本でも現在7年間の使用経験を積んだ。他の国から、多施設の生物学的製剤登録システムからの中、長期の治療成績など報告があるが、我が国には生物学的製剤についてこのような登録システムによる報告は少ない。そこで、名古屋大学および関連施設において生物学的製剤使用患者登録を開始し、現在約1500例の登録となっている。7年間で、今回全例市販後調査、先行する欧米からの報告から、主として感染、肺合併症のリスク評価、管理が可能となり、リスクが少ない患者へより積極的に治療がされるようになっていくことが確認された。我が国の生物学的製剤による関節リウマチ治療は臨床経験を経て進歩しており、今後の患者生命予後改善にもつながることが期待される。

A.研究目的

生物学的製剤(Bio)は関節リウマチ(RA)に対して、高い有効性を持ち、多くの症例に適応されるようになってきた。関節リウマチ治療で最も重要な、寛解を治療目標とした、早期診断、早期治療を確立していくために、我が国における生物学的製剤の使用現状を知ることは非常に重要である。今回、今まで約7年間で生物学的製剤治療の傾向、変遷を把握し、よりよい治療の方向性を検討するため名古屋大学整形外科および関連施設からなる多施設大規模研究により、生物学的製剤による治療症例を集積し、有効性、安全性の一つの指標である治療継続率から、生物学的製剤による治療の現状を検討することとした。

B.研究方法

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Bioにて治療された関節リウマチ患者を登録し、今後も引き続き登録を続けることとした。登録患者について性別、Bio 開始時年齢、Bio 開始時罹病期間、Bio 開始時疾患活動性、1 剤目生物学的製剤(1st Bio)の種類、現在の治療継続状況、中止および中止理由(有害事象、効果不十分など)、メトトレキサート(MTX)、ステロイド(PSL)使用状況について調査した。1st Bio 投与継続率、有害事象による1st Bio 中止率についてKaplan-Meier 法により検討した。継続率に関わる因子についてCox 比例ハザード回帰モデルを用いて解析した。

(倫理面への配慮)

治療についての介入は行わない観察研究であり、匿名化しデータを収集し、個人情報保護について厳重に管理している。また、名古屋大学医学部倫理委員会において研究について審査を行った。

C.研究結果

13 施設から登録された1481例にて解析を行った。1st Bio は Infiximab: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、stage、class は有意に進行の少ない症例への使用が高くなっていた。また、罹病期間2年未満の早期患者への使用割合も2009-2010では、約25%と有意に増加していた。開始時疾患活動性もDAS28-CRPで5.39から4.81へと有意に低下していた。またPSL使用率、使用量は有意に減っていた。薬剤継続率からの検討では、有害事象による1st Bio 中止率は開始時期2005年以前と2006-2008年の比較によると、有意に低下していた。有害事象は42%が肺炎を主とする呼吸器に起こっていた。半数以上が2年以内に発生していた。死亡例は7例あり、4例が間質性肺炎増悪、肺炎によるものであった。結核の発生頻度は経年的に減少しており、投与時反応による中止も減少していた。

2005年以前に比して、2006-2008年は1st Bio 継続率も有意に良かった。

継続率に関わる因子は、関節破壊 stage、機能障害 Class が進行していないこと、疾患活動性が低いこと、PSLを使用していないことであった。治療中止にいたった有害事象発生に関わる因子は年齢が高いこと、class 機能障害が大きいことであった。

D.考察

今回、実臨床下における多施設研究により、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、これらの症例のよりよい治療継続性、寛解、低疾患活動性の維持の可能性も示された。すなわち、リスクの理解、管理の経験により、リスクの低い患者への積極的治療が進むことも含めて、治療の安全性についても経年的に改善していた。すなわち患者選択の learning curve の存在が示唆され、日本における Bio 製剤治療の進歩が示された。MTX の平均使用量は週 8mg までの現在の承認用量においては 2003-2005、2006-2010 で有意差はなく、使用量の増加が可能となればさらに治療成績の向上が期待できると考える。使用患者の平均罹病期間は 10 年程度とまだまだ長く、早期よりの積極的治療の啓発が必要であると考えられた。

E. 結論

本多施設大規模研究から、本邦における Bio 製剤治療一剤目の治療状況を継続率から検討した。Bio 適応患者の選択から安全性も高くなり、寛解を治療目標とした生物学的製剤治療が徐々に進められ、確立してきていることが確認された。新規 Bio 製剤の効果、安全性の検証をするとともに、今後、RA 早期治療の重要性が増す中で、プライマリケアの充実が課題であると思われる。また、この新しい治療法の確立は生命予後改善にも寄与するものと期待できる。

F. 健康危険情報

介入試験でなく、本研究による危険情報は無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

・ Kanayama Y, Kojima T, Hirano Y, Shioura T, Hayashi M, Funahashi K, Ishiguro N. Radiographic progression of cervical lesions in patients with rheumatoid arthritis receiving infliximab treatment. *Mod Rheumatol*. 20(3):273-279. 2010

・ Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y, Shioura T, Hayashi M, Kida D, Kaneko A, Eto Y, Ishiguro N. Influences of anti-tumour necrosis factor agents on postoperative recovery in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 29(5):495-500. 2010

Kojima M, Kojima T, Ishiguro N, Furukawa T. Exploring the link between depression and rheumatoid arthritis: prospects for optimal therapeutic success. *Int. J. Clin. Rheumatol*. 5: 273-275. 2010

・ Imagama S, Oishi Y, Miura Y, Kanayama Y, Ito Z, Wakao N, Ando K, Hirano K, Tauchi R, Muramoto A, Matsuyama Y, Ishiguro N. Predictors of aggravation of cervical spine instability in rheumatoid arthritis patients: the large joint index. *J Orthop Sci*. 15(4):540-6. 2010

2. 学会発表

・ Jin Yamaguchi, Yukiharu Hasegawa, Naoki Ishiguro ALDH2 Polymorphisms and Annual Changes of Bone Mineral Density. Orthopaedic Research Society 56th Annual Meeting. 2010.3.6-9. New Orleans (USA)

・ Satoshi Tsukushi, Yoshihiro Nishida, Yoji Shido, Junji Wasa, Naoki Ishiguro. CT-guided needle biopsy for musculoskeletal lesions. 8 Asia Pacific Musculoskeletal Tumor Society Meeting. 2010.2.24-27. Cebu (Philippines)

・ Toshihisa Kojima, Robin A Poole, Naoki Ishiguro. How Can WE Know the Response of Chondrocyte in Articular Cartilage to Pathological and Physiological Stimulation in vivo? - Role of Clearance of Type II Collagen by Collagenase in Osteoarthritis - 10 International Symposium on Biomimetic Materials Processing and first International Symposium on Water Science and Technology. 2010.1.26-29. Nagoya (Japan)

・ 小嶋俊久, Mort JS, Poole AR, 石黒直樹. カテプシンKによる尿中II型コラーゲン分解産物 (C2K) の年齢、性による変化 - コラーゲナーゼによる尿中II型コラーゲン分解産物 (C2C)、NTxとの比較 - 第23回日本軟骨代謝学会 2010.4.1-2 鹿児島

・ 小嶋俊久, 萩野昇, 森美賀子, 石黒直樹, 宮坂信之, 山中寿, 竹内勤, 當間重人, 山本一彦 人工関節置換術を施行した関節リウマチ患者の治療状況 - 全国10000例の横断的疫学調査より - 2010.5.27-30 第83回日本整形外科学会 東京

・ T. Kojima, Y. Kanayama, T. Shioura, M. Hayashi, K. Funahashi, N. Ishiguro Association of the Dysfunction of Upper Limbs with Depression in the Patients with Rheumatoid Arthritis Controlled to Low Disease Activity by Treatment Using Infliximab Combined with MTX *eular2010* 2010.6.16-19 Rome (Italy)

・ T. Kojima, Y. Kanayama, T. Shioura, M. Hayashi, K. Funahashi, Y. Hirano, T. Oguchi, H. Takagi, H. Ishikawa, Y. Yabe, A. Kaneko, N. Ishiguro, TBC Drug Survival Rate for Infliximab and Etanercept Combined with Low Dose MTX in Japan- Results from 6 years of Surveillance of Clinical Practice in Japanese TBC Registry for the Patients with Rheumatoid Arthritis Using Biologics *eular2010* 2010.6.16-19 Rome (Italy)

・ 小嶋俊久, 金山康秀, 林真利, 舟橋康治, 加藤大三, 松原浩之, 金子敦史, 高木英希, 小口武, 平野裕司, 石川尚人, 矢部裕一朗, 山本一彦, 石黒直樹 関節リウマチのエタネルセプトによる治療状況 - 2つの多施設共同研究から - 第22回中部リウマチ学会 2010.9.4 新潟

・小嶋俊久、John S. Mort、Anthony R. Poole、石黒直樹

II型コラーゲン分解におけるカテプシンKの役割ーコラーゲナーゼによるII型コラーゲン分解、アグリカンの分解との比較ー

第25回日本整形外科学会基礎学術集会

2010.10.14-15 京都

・Toshihisa Kojima, Naoki Ishiguro, John S Mort, Anthony R Poole

The role of cathepsin K on IL-1-induced degradation of type II collagen in explants culture of human cartilage with measurement of cathepsin K-generated specific site

2011 Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society

2011.1.13-16 Long Beach(USA)

H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得

特許 1件

登録番号：特許第 4535691 号

発明の名称：生体材料製骨材・セメント複合体及びセメント硬化体

特許出願 1件

特許出願：2008-241066

発明の名称：肺炎の治療および予防用医薬組成物

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

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
研究協力者 天野宏一 埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科 准教授
田中良哉 産業医科大学第一内科 教授
山中 寿 東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター 膠原病リウマチ内科 教授

研究要旨

トシリズマブによる ADL 改善度を評価したところ、投与 52 週後に 26.4%に機能的寛解が達成された。多変量解析の結果、52w の臨床的寛解はベースライン DAS28, ベースライン HAQ、MTX 用量、PSL 用量が、52w 構造的寛解は、ベースライン HAQ が、52w 機能的寛解は、ベースライン HAQ が寄与している事が明らかとなった。

A.研究目的

優れた臨床的効果、関節破壊抑制効果を示す抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブによって患者 ADL がどの程度改善されるかに関しては、十分な情報が得られていない。加えて、臨床的効果、関節破壊抑制効果が ADL 改善にどのように寄与しているかも不明である。そこで、トシリズマブ投与を 3 施設で投与された 232 例について 52 週まで観察し、臨床効果ならびに ADL を HAQ で評価し、各パラメーターについて多変量解析を行った。

B.研究方法

1) 対象：埼玉医科大学総合医療センター、産業医科大学、東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センターの 3 施設でトシリズマブを開始された 255 例のうち治験からの移行例を除いた 232 例 (年齢 59.1 ± 13.3 歳) を対象として、各種臨床パラメーターとの関連を解析。
2) 解析：トシリズマブは 8 mg/kg を 4 週間隔で投与し、血清 MMP-3 値や CRP, DAS, HAQ を測定した。0W と 52W の手・足の X-p は、van der Heijde-Sharp 変法により 2 名で読影した。
3) 統計学的解析：各臨床パラメーター、検査値は LOCF 法を用い、JMP version 8.0.2 statistical software.(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) によって統計解析を行った。

C.研究結果

1) 患者背景：罹病期間は 4-18 年 (平均 12.4 年: 12.4 ± 11.1 年)、DAS28-ESR は 5.64 ± 1.28 と活動性が高く、vdH-Sarp スコアは 140.5 ± 101.2 と関節破

壊はすでに高度に進行していた。ステロイド投与症例は 67%で服用者の平均は PSL 換算 5.2mg/d、MTX 投与症例は 56%で服用者の平均は MTX8.1mg/w であった。生物学的製剤による前治療歴は 62.8%に及んだ。
2) トシリズマブ投与 52 週後の臨床的寛解、構造的寛解、HAQ 寛解: DAS28-ESR < 2.6 を臨床的寛解と定義すると 43.7%がこれを満足した。また、構造的寛解は 62.8%に、HAQ 0.5 以下を機能的寛解と定義すると 24.6%が機能的寛解を達成した。

3) トシリズマブ投与 52w の各寛解の関係：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。一方、構造的寛解の有無は、52w の機能的寛解と関連を認めなかった。一方、臨床的寛解例のみを対象として、vdH-Sharp 法による関節破壊度と機能的寛解との関連を検討すると、両者は $r=0.371$, $P=0.0008$ で優位な相関を示した。
4) 多変量解析：単変量ロジスティック回帰モデルで有意と判断された各項目について多重ロジスティック回帰モデルにあてはめて検討したところ、52w の臨床的寛解はベースライン DAS28, ベースライン HAQ、MTX 用量、PSL 用量が、52w 構造的寛解は、ベースライン HAQ が、52w 機能的寛解は、ベースライン HAQ が寄与している事が明らかとなった。

D.考察・結論

今回の対象患者群は、62%がすでに TNF 阻害薬を投与された平均罹病期間 12.4 年の進行期症例で、vdH-Sarp スコアも 140.5 ± 101.2 と高度に進行し、こ

れが、臨床的寛解が約44%と高いのに比して機能的寛

表1 トシリズマブ投与52週投与後の機能的寛解を予測するモデル
- 多変量ロジスティック解析 -

	estimates	odds	95%CI	p value (Wald検定)
年齢	-0.027	0.9734	0.930-1.017	0.2265
罹病期間	-0.043	0.958	0.884-1.033	0.2782
OW-DAS28	-0.4797	0.619	0.331-1.104	0.1123
OW-HAQ	-2.8293	0.059	0.014-0.184	<0.001*
OW-TSS	0.000	1.000	0.993-1.208	0.9463
MTX用量	-0.004	0.897	0.808-1.007	0.9491

モデル全体の検定		
自由度	カイ2乗	p値
5	73.27507	<.0001*

解が26%に留まったものと考えられた。事実、多変量ロジスティックモデルで、唯一抽出された項目は、ベースラインHAQであり、機能障害が悪化するまえに、トシリズマブの導入を考慮すべきである。特に、このHAQに関しては、可逆的な関節炎によるACT-HAQと、不可逆的な関節破壊によるDAM-HAQを切り離して考えるとすれば、不可逆的なDMA-HAQが0.5を超えない時点でのアクテムラ導入が望まれる。

E.健康危険情報

特になし

F.研究発表

1. 論文発表

1. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, Nojima T, Miyasaka N, and 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* 69:1286-91, 2010.
2. Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N, Amano K, and Takeuchi T. Normalization of physical function by infliximab in RA patients: Factors associated with normal physical function. *Clin Exp Rheum* 28:365-72, 2010.
3. Nagasawa H, Kameda H, Sekiguchi N, Amano K, and Takeuchi T. Differences between the Health

図1 トシリズマブ (Tocilizumab:TCZ)による完全寛解の導入

	臨床的寛解	構造的寛解	機能的寛解
DAS28	●		
HAQ	●	●	●
MTX用量 ↑	●		
PSL用量 ↓	●	●	

HAQが悪化する前に、TCZによって臨床的活動性のコントロールを!

TCZの臨床的効果は、TNF阻害薬の前治療に左右されない!

TCZ投与前、臨床的活動性はMTXで!

Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) and the modified HAQ (mHAQ) score before and after infliximab treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheum*, 20:337-42, 2010.

4. Kameda H, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Takeuchi T, and 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*, 20:531-8, 2010.
5. Tsuzaka K, Itami Y, Takeuchi T, Shinozaki N, and Morishita T. ADAMTS5 is a biomarker for prediction of the response to Infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheum* 37:1454-60 2010.
6. Takeuchi T and Kameda H. The Japanese experiences with biologic therapies for Rheumatoid Arthritis. *Nat Rev Rheum*, 6:544-562, 2010.
7. Okuyama A, Nagasawa H, Suzuki K, Kameda H, Kondo H, Amano K, and Takeuchi T. 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.
8. Yamanaka H, Tanaka Y, Hoshi D, Inoue E, Saito K, Amano K, Kameda H, and Takeuchi T. Efficacy of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients in daily practice in Japan –message from REACTION study, *Mod Rheum*, in press

2. 学会発表

1. 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

2. Boulos Haraoui,Josef S Smolen,Daniel Aletaha,Ferdinand C Breedveld, Maarten de Wit,Maxime Dougados,Paul Emery,Allan Gibofsky, Desiree M Van Der Heijde, Gerd R Burmester, Mario Cardiel-Rios, Catalin Codreanu,Patrick Durez, Joao Eurico Fonseca, Winfried B Graninger, Verdat Hamuryudan, Maria Jose Jannaut-Pena,Jochen Kalden, Tore K Kvien,Ieda Laurindo,Carlomaurizio Montecucco, Jose A Pereira Da Silva, Guyla Poor, Pedro Ivan Santos Moreno, Ewa Stanislawska-Biernat, Tsutomu Takeuchi, and the Treat to Target Taskforce. Treating Rheumatoid Arthritis to Target: Multinational Recommendations Assessment Questionnaire. 75th

Annual Scientific meeting of ACR, October 2010, Atlanta, USA.

3. 竹内 勤：関節リウマチにおける生物学的製剤の最新情報 第20回日本リウマチ学会北海道・東北支部学術集会 アフタヌーンティセミナー 2010年9月 札幌
4. 竹内 勤：関節リウマチの最新情報 第38回日本関節病学会 特別講演 2010年11月 京都

G.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

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

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

関節リウマチ(RA)における人工関節による臨床効果の有効性は周知されているが、長期での術後の炎症状態や機能、quality of life(QOL)については明らかではない。本研究では人工関節によるRAの病勢やQOLについて検討することである。5年以上経過を追えた人工膝関節置換術(TKA)と人工股関節置換術(THA)の症例(TKA:333、THA:77)を調査の対象とし、Disease Activity Score 28(DAS28)、Japanese version of health assessment questionnaire(J-HAQ)を指標として検討した。DAS28は、TKA例で術前4.66から3年経過時4.02、5年経過時で3.94と有意に低下していた。一方、THAのDAS28は術前4.41から3年経過時3.99、5年経過時で3.92と低下していた。ところが、J-HAQは、TKAが術前1.48から、3年時1.45、5年時1.47と変化なく、THAも同様に術前1.74から、3年時1.74、5年時で1.73と変化が殆ど見られなかった。さらにJ-HAQ scoreのサブ解析を行ったところ、下肢機能は改善している一方で、反対に上肢機能が低下していることが判明した。これはTKAやTHA大関節である膝や股関節の炎症を沈静化することにより二次的に全身の炎症性変化を抑制すると考えられたが、一方でQOLまでを改善する作用は少なく、特に上肢機能については悪化する可能性も示唆された。これよりTKAやTHA施行する症例では十分なタイトコントロールが必要である事が明らかになった。

A.研究目的

関節リウマチ(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、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、一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。そして昨年度ではさらにRAに関連する関節外科手術の役割の研究を行った。

今年度はさらに症例数と観察期間を延長してRA関節手術、特に人工膝関節置換術(TKA)と人工股関節置換術(THA)の全身に及ぼす影響について検討した。

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、5年経過を追えたTKA、THAを対象とした。症例は2003年10月から2008年11月までに調査を行なったTKAが施行された333例とTHA77例である。術直前と術後直近1回目から半年毎に5年間のデータを用いてTKA及びTHAがDisease Activity Score 28(DAS28)とJapanese version of health assessment questionnaire(J-HAQ)に与える影響について検討した。

データはlast observations carried forward(LOCF)法を

用いた。

(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

最初にDAS28の検討を行ったところ、図1の如く、術前に比べて術後は順次改善していく傾向であることが判明した。

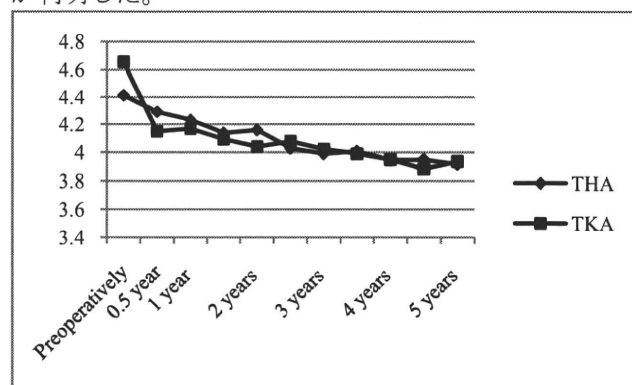


図1. Changes in the DAS28 scores immediately preoperatively, and every 6 months until 5 years postoperatively
TKA: total knee arthroplasty, THA: total hip arthroplasty

続いてJ-HAQ を検討するとTKA、THAともに殆どその変化は認められなかった(図2)。

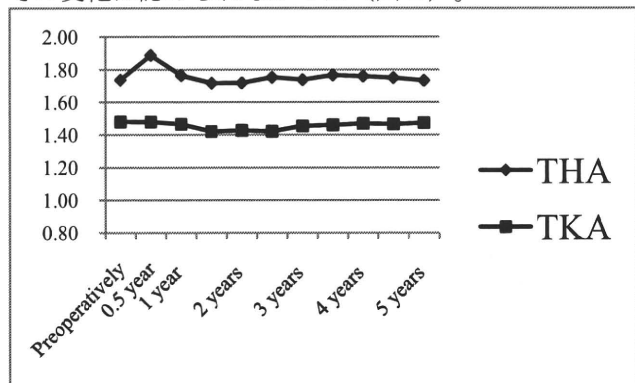


図2. Changes in the J-HAQ scores immediately preoperatively, and every six months until 5 years postoperatively

さらにその内訳をみるとTKA、THAともにActivity、Walk、Riseなど下肢機能を指標とする項目では改善されていたが、一方でGrip、Reachなど上肢機能が主である項目ではむしろ悪化する傾向にあった(図3-A、図3-B)。

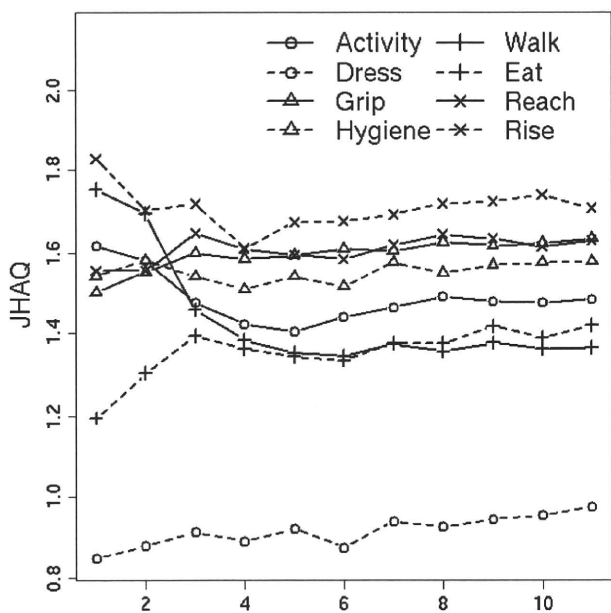


図3-A. Changes in the 8 subcategories of the J-HAQ scores immediately preoperatively, and every 6 months until 5 years after TKA

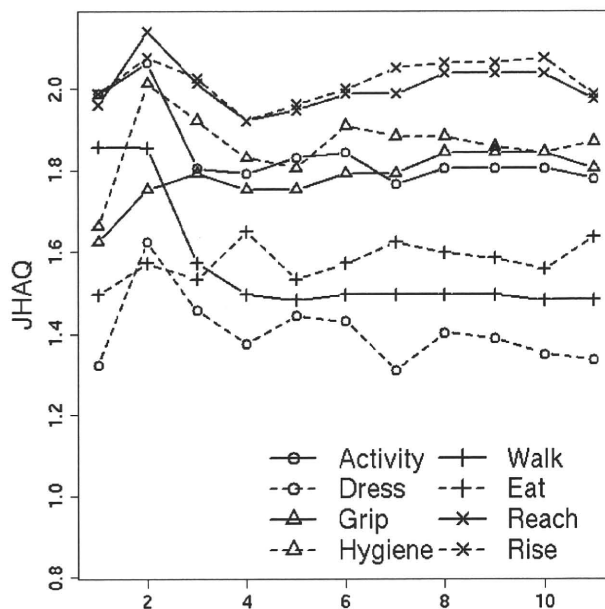


図3-B. Changes in the 8 subcategories of the J-HAQ scores immediately preoperatively, and every 6 months until 5 years after THA

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やTHA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、TKAおよびTHAは関節破壊が生じた膝関節および股関節に対して著しく機能の改善を臨床的にもたらすと同時に、大関節の炎症を抑制することにより、全身の病勢をも改善することが判明した。この現象は術前に中等度か高度病勢が強い症例で顕著であった。ただし、その効果は病勢を完全に抑える程には至ってはならず、その結果日常生活機能をみたら下肢機能は改善しているものの、上肢機能は却って悪化している傾向にあった。

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症例には手術部位だけでなく全身の状態を把握することが必要であり、特に上肢の状態にも注意深い観察が必要と思われる。

E. 結論

TKAおよびTHAは関節破壊が生じた膝関節および股関節に対して著しく機能の改善を臨床的にもたらし、同時に全身の病勢をも改善することが判明した。しかしながら、下肢機能は改善しているものの、上肢機能は却って悪化している傾向にあり、TKAやTHAを施行する症例では上肢の状態にも注意深い観察が必要と

思われた。

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。ただし、全身の状態は注意深い観察が必要である。

G.研究発表

1. 論文発表

1. Seto Y, Tanaka E, Inoue E, Nakajima A, Taniguchi A, **Momohara S**, Yamanaka H. Studies of the efficacy and safety of methotrexate at dosages over 8 mg/week using the IORRA cohort database. Mod Rheumatol. 2011 Mar 20. [Online first]
2. **Momohara S**, Inoue E, Ikari K, Yano K, Tokita A, Suzuki T, Sakuma Y, Hiroshima R, Kawakami K, Masuda I, Iwamoto T, Taniguchi A, Yamanaka H. Efficacy of total joint arthroplasty in patients with established rheumatoid arthritis: improved longitudinal effects on disease activity but not on health-related quality of life. Mod Rheumatol. 2011 Mar 4. [Online first]
3. **Momohara S**, Tanaka S, Nakamura H, Mibe J, Iwamoto T, Ikari K, Nishino J, Kadono Y, Yasui T, Takahashi K, Takenouchi K, Hashizume K, Nakahara R, Kubota A, Nakamura T, Nishida K, Suguro T. Recent trends in orthopedic surgery performed in Japan for rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2011 Feb 24. [Online first]
4. **Momohara S**, Tanaka E, Iwamoto T, Ikari K, Yamanaka H. Reparative radiological changes of a large joint after adalimumab for rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2011 Feb 12. [Online first]
5. **Momohara S**, Kawakami K, Iwamoto T, Yano K, Sakuma Y, Hiroshima R, Imamura H, Masuda I, Tokita A, Ikari K. Prosthetic joint infection after total hip or knee replacement in rheumatoid arthritis patients treated with non-biologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs. Mod Rheumatol. 2011 Feb 12. [Online first]
6. Iwamoto T, Seto Y, Ikari K, Yamanaka H, **Momohara S**. Solitary extranodal malignant lymphoma of the forearm in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2011 Jan;63(1):304.
7. Tanaka E, Mannalithara A, Inoue E, Iikuni N, Taniguchi A, **Momohara S**, Singh G, Yamanaka H. Effects of long-term corticosteroid usage on functional disability in patients with early rheumatoid arthritis, regardless of controlled disease activity. Rheumatol Int. 2010 Dec 16. [Online first]
8. 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. [Online first]
9. Nishimoto K, Ikari K, Kaneko H, Tsukahara S, Kochi Y, Yamamoto K, Nakamura Y, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, **Momohara S**. Association of EMCN with susceptibility to rheumatoid arthritis in Japanese populations. J Rheumatol. 2011 Feb;38(2):221-8.
10. Sugiura T, Kawaguchi Y, Ikari K, Ichida H, Kawamoto M, **Momohara S**, Hara M, Yamanaka H. Interleukin-18 promoter polymorphisms in Japanese patients with rheumatoid arthritis: protective effect of the T allele and T/T genotype at rs360722 Mod Rheumatol. 2011 Jan 12. [Online first]
11. 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 in daily clinical practice in Japan: results from a retrospective study (REACTION study). Mod Rheumatol. 2010 Oct 16. [Online first]
12. Yamagiwa K, Iijima S, Furuya T, Ikai T, Inoue E, Taniguchi A, **Momohara S**, Yamanaka H. Incidence of falls and fear of falling in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2011 Feb;21(1):51-6.
13. Hiroshima R, Kawakami K, Iwamoto T, Tokita A, Yano K, Sakuma Y, Ikari K, **Momohara S**. Analysis of C-reactive protein levels and febrile tendency after joint surgery in rheumatoid arthritis patients treated with 4 weeks peri-operative interruption of tocilizumab. Mod Rheumatol. 2011 Feb;21(1):109-11.
14. 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. 2010 Oct;20(5):452-7.
15. Mikashima Y, Kawamura K, Miyawaki M, Murakoshi K, Usami N, **Momohara S**. Neglected spontaneous rupture of the Achilles tendon in elderly patients with rheumatoid arthritis. J Clin Rheumatol. 2010 Aug;16(5):221-4.

16. 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 Oct;20(5):478-85.
17. 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 Jun;42(6):515-9.
18. 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):360-7.
19. Ota Y, Kawaguchi Y, Takagi K, Tochimoto A, Kawamoto M, Katsumata Y, Gono T, Masuda I, Ikari K, **Momohara S**, Yamanaka H. Single nucleotide polymorphisms of CD244 gene predispose to renal and neuropsychiatric manifestations with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. 2010 Oct;20(5):427-31.
20. 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. [Online first]
21. 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.
22. Shidara K, Hoshi D, Inoue E, Yamada T, Nakajima A, Taniguchi A, Hara M, **Momohara S**, Kamatani N, Yamanaka H. Incidence of and risk factors for interstitial pneumonia in patients with rheumatoid arthritis in a large Japanese observational cohort, IORRA. *Mod Rheumatol*. 2010 Jun;20(3):280-6.
23. 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 May;77(3):278-9.
24. **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; 49: 1210.
25. Shidara K, Inoue E, Tanaka E, Hoshi D, Seto Y, Nakajima A, **Momohara S**, Taniguchi A, Yamanaka H. Comparison of the second and third generation anti-cyclic citrullinated peptide antibody assays in the diagnosis of Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2010 Jan 5. [Online first]
26. **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 Jan;69(1):312-3.
27. 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 Jan;15(1):57-63.
28. 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 α blockers: Perioperative interruption of tumor necrosis factor α blockers decreases complications? *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Feb;49(2):341-7.
29. Iwamoto T, Toki H, Ikari K, Yamanaka H, **Momohara S**. Multiple extensor tendon ruptures caused by tophaceous gout. *Mod Rheumatol*. 2010 Apr;20(2):210-2.
30. Mikashima Y, Tomatsu T, Horikoshi M, Nakatani T, Saito S, **Momohara S**, Banks SA. In vivo deep-flexion kinematics in patients with posterior-cruciate retaining and anterior-cruciate substituting total knee arthroplasty. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*. 2010 Jan;25(1):83-7.
31. Tanaka E, Inoue E, Mannalithara A, Bennett M, Kamitsuji S, Taniguchi A, **Momohara S**, Hara M, Singh G, Yamanaka H. Medical care costs of patients with rheumatoid arthritis during the prebiologics period in Japan: a large prospective observational cohort study. *Mod Rheumatol*. 2010 Feb;20(1):46-53.

32. 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 Feb;69(2):368-73.

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

1. **桃原茂樹**. RAに対する薬物療法の進め方. 日本関節病学会誌 29 巻 3 号 Page324 (2010.10)
2. **桃原茂樹**. これから関節リウマチ治療に何が求められるか 日本整形外科医がすべきこと. 日本整形外科学会雑誌 84 巻 8 号 PageS1279 (2010.08)
3. **桃原茂樹**. エビデンスに基づいたこれからの RA に対する薬物療法と外科的治療. 日本整形外科学会雑誌 84 巻 4 号 PageS333 (2010.04)
4. **桃原茂樹**. 生物学的製剤使用下の手術治療について 生物学的製剤使用下の整形外科手術の注意点. 日本整形外科学会雑誌 84 巻 3 号 PageS228 (2010.03)
5. **桃原茂樹**. トシリズマブ使用下での RA 症例に対する外科的治療 その特性と注意点. 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 54 回・19 回 Page436 (2010.03)
6. **桃原茂樹**. Nonbiologic DMARDs 治療のリスク管理 EBM に基づくタクロリムスの有効性と安全性. 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 54 回・19 回 Page410 (2010.03)
7. **桃原茂樹**, 谷口敦夫, 山中寿. 生物学的製剤時代における手術の変遷 画像診断と外科的治療 生物学的製剤導入以降の RA 手術の変化 10 年間の手術の変遷. 日本リウマチ学会総会・学術集会・国際リウマチシンポジウムプログラム・抄録集 54 回・19 回 Page218 (2010.03)

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