

201023011B

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20年度～22年度 総合研究報告書

研究代表者 山中 寿

平成 23 (2011) 年 3 月

## 巻頭言

### 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」を終えるにあたって

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

関節リウマチ (Rheumatoid arthritis, 以下 RA) は運動器を中心とした炎症性疾患で、日常生活動作に著しい障害をきたすために、RA 患者の予後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、生命予後を悪化させる疾患であることが明らかになり、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 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、生命予後からみ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。幸いにも日本国内で RA に対する臨床研究を実施中の代表的な施設の研究者の協力を得ることができ、生物学的製剤使用患者の生命予後を観察することを目的としたコホートを構築して、RA 患者の代表的コホートである東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターの IORRA コホートと比較することができた。さらに、RA 患者の生命予後に関係を有すると考えられる多彩な要因についても研究を行い、医療経済学的な検討も行うことができた。そして、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作成した。

#### 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患者と同程度に悪い。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) 生物学的製剤投与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。

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、呼吸器疾患のマネー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て、本研究班活動の総括とさせていただく。

最後に、本研究の企画・立案からまとめに至るまで多大なご助言をいただいた厚生労働省健康局疾病対策課の関係各位には心より深謝申し上げます。

## 目 次

巻頭言 山中 寿

I. 構成員名簿	3
II. 総括研究報告	
1. 研究成果の概要	
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	
山中 寿	7
2. 全体研究	
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	22
III. 分担研究報告	
1. 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	35
2. 関節リウマチにおける栄養障害の臨床病態と薬物療法に関する研究	
福田 互	40
3. 抗TNF $\alpha$ 療法による関節リウマチ患者の抗CCP抗体変化、抗TNF $\alpha$ 製剤に	
対する抗体発現、脂質変化に関する研究	
簗田 清次	46
4. 多人工関節手術既往を持つ患者の生命、身体機能予後に関する研究と継続率	
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	48
5. 生物学的製剤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	52
6. 生物学的製剤時代における関節外科手術に関する研究	
桃原 茂樹	57
7. IORRAコホートをを用いた関節リウマチ患者のQOLならびに疾病コストに	
関する研究	
津谷 喜一郎	65
8. 関節リウマチの至適医療の提言を目的とした生命予後や疾患活動性に	
関する研究 —IORRAコホートからの解析—	
中島 亜矢子	68
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	75

# I. 構 成 員 名 簿

平成 20 年度～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

### 1. 研究成果の概要

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

### 2. 全体研究

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

## 研究成果の概要

### 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

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 互	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 (Rheumatoid arthritis, 以下 RA) は日常生活動作に著しい障害をきたすために、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。一方で、RA 治療は過去 10 年間で著しく進歩し、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。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。

本研究班では、全体研究として、生物学的製剤を投与された患者のコホートを新たに確立し、生命予後とそれに及ぼす因子の解析を行った。さらに分担研究として、RA 患者の長期予後に関する因子を複数の視点から検討した。その中には医療経済学的視点も含まれる。その結果、3 年間の総括として以下のような提言を作成した。今後の RA 診療体制に有益に生かされることを望みたい。

#### 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患者と同程度に悪い。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) 生物学的製剤投与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。

## 1. 研究目的

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ため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。

## 1. 研究方法

### 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) 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターで 2000 年から継続している RA 患者の前向きコホート調査 IORRA の一環として患者の長期予後を追跡調査して、死亡患者を捕捉し、死因と標準化

死亡比(standardized mortality ratio, SMR)を検討した。

(2) 本研究班内で生物学的製剤投与中の患者コホートを新たに作成し、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(研究代表者・山中寿、研究分担者・中島亜矢子)。

(3) 上記コホートの長期予後を、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。

### 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) 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。特に高分子量アディポネクチンなどの動脈硬化促進因子について検討した(研究分担者・田中良哉)。

(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 $\alpha$  が rheumatoid cachexia を惹起する主要な cytokine であることに着目し、疾患活動性と栄養状態との関連を検討した(研究分担者・福田瓦)

(3) 抗 TNF $\alpha$  製剤治療による有効性と抗 CCP 抗体の関連、抗インフリキシマブ抗体(HACA)、抗エタネルセプト抗体と有効性との関連、抗 TNF $\alpha$  療法と RA 患者の心血管疾患のリスクである small dense LDL を中心とした脂質代謝との関連などを検討し、RA の長期予後に生物学的製剤が影響するかを検討した(研究分担者・叢田清次)。



### 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) 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 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、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。1st Bio 投与継続率、1st Bio での Bio 治療中止率について Kaplan-Meier 法により検討した (研究分担者・石黒直樹)。

(2) 抗 TNF 製剤インフリキシマブ(IFX)と抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブ(TCZ)によって患者 ADL がどの程度改善されるか、またその要因に関して、IFX 研究は埼玉医科大学での 93 例、TCZ 研究は埼玉医科大学、東京女子医科大学、産業医科大学の 3 施設での 232 例を検討することにより評価した (研究分担者・竹内勤)。

(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 (研究分担者・桃原茂樹)。

### 4) 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、EQ-5D を用いた患者 QOL 評価を実施するとともに、RA の 1 年間の平均間接コストを推計した (研究分担者・津谷喜一郎)。

(倫理面への配慮)

本研究は日常において実際に行われている診療内容を解析することにより RA 患者の生命予後を検証するものであり、原則的に倫理的問題は生じない。しかしながら、コホート調査には来院を中止した患者に対する調査が含まれており、倫理的問題を指摘される可能性がある。そこで、コホート調査を実施するに当たっては、各医療施設の倫理審査委員会に書類を提出し、本計画の倫理的妥当性の確認を得たうえで実施した。なお、データ収集は各施設で匿名化したのちにおこなわれるため、解析結果において個人が特定されることはない。

## 2. 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) 東京女子医科大附属膠原病リウマチ痛風センターで実施中の IORRA コホートにおける死亡例を検討し、SMR を算出した。7,926 例 (女性 81.9%、平均年齢 56.3±13.1 歳、平均罹病期間 8.6±8.3 年)、平均観察期間 4.8±2.1 年、平均疾患活動性 DAS28 4.0±1.3、身体障害度 J-HAQ 0.79±0.74、IORRA 登録時のステロイド使用 46.0%、MTX 使用 34.2%、生物学的製剤使用 0.3%であった。35,443.0 人年の観察期間中 289 例の死亡が確認された。死因は多い順に、悪性腫瘍 24.2%、間質性肺炎(11.1%)を含む肺炎 23.2%、脳血管障害 8.0%、心血管障害 7.6%であった。悪性腫瘍の中では、肺がん、悪性リンパ腫が多く、結腸直腸がんが少ない傾向が見られた。

郵送調査をおこなっても全員の生死が確定せず、標準化死亡比 standardized mortality ratio(SMR)は最小 1.03、最大 5.88 であった、Sokka らの郵送調査の報告に基づき仮説想定し 1.46 (95% CI 1.32-1.60) - 1.90 (95% CI 1.75-2.07)と推測された。観察期間中の生物学的製剤使用率は 2.4%であった。

表 1：死亡に関連する危険因子

Presentation variables	HR	95%CI	p-value
Men	4.00	3.03-5.26	<0.001
Age (y)			
<60	1		
60-65	3.14	1.92-5.12	<0.001
65-70	3.95	2.44-6.38	<0.001
70-75	6.14	3.89-9.96	<0.001
75-80	9.10	5.75-14.41	<0.001
Disease duration (y)			
<5	1		
5-10	1.80	0.53-1.19	0.27
10-20	0.81	0.55-1.19	0.29
J-HAQ			
0	1		
0-0.25	1.22	0.66-2.25	0.52
0.25-1	1.60	0.97-2.64	0.064
1-1.5	2.34	1.39-3.96	0.0014
1.5-3	3.35	2.03-5.54	<0.001
DAS28			
remission	1		
low	1.33	0.77-2.27	0.3
moderate	1.40	0.87-2.25	0.17
high	1.68	0.98-2.88	0.06
RF			
positive	1.76	1.19-2.60	0.0047

死亡に関連する危険因子としては男性、高齢、身体障害度、RF 陽性、ステロイド使用、ステロイド高用量が抽出された。

表 2：服用中の薬剤による死亡のリスク

変数	HR	95% CI	p-value
MTX 使用	0.99	0.76-1.28	0.93
投与量 0<=<8 mg/週	0.98	0.74-1.29	0.88
8 mg/週<	0.92	0.37-2.24	0.85

ブシラミン	0.81	0.60-1.10	0.17
スルファサラジン	0.98	0.73-1.31	0.89
ステロイド (PSL)	1.60	1.23-2.08	<0.001
投与量 0<=<5 mg	1.43	1.08-1.90	0.013
5<=<10 mg	1.95	1.37-2.79	<0.001
10 mg<	2.98	1.62-5.49	0.001

服用中の薬剤による死亡のリスクも検討したが、ステロイドが用量依存的に死亡のリスクを増加させることが明らかになった。しかし、MTX をはじめとする他の薬剤は死亡のリスクと関係を認めなかった。

(2) 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、日本人一般を基準とした標準化死亡比(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、生物学製剤使用 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。

表 3 : 疾患特異的 SMR

	observed	py	stdrate	crude	adj	adj.l	adj.u	sir	sir.l	sir.u	
Total	5	6963.91	238.78	71.80	32.83	6.72	96.28	0.30	0.10	0.71	
悪性腫瘍	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
Total	8	6963.91	67.79	114.88	158.21	54.00	359.05	4.35	1.88	8.56	
肺炎	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

・この生物学的製剤使用 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。

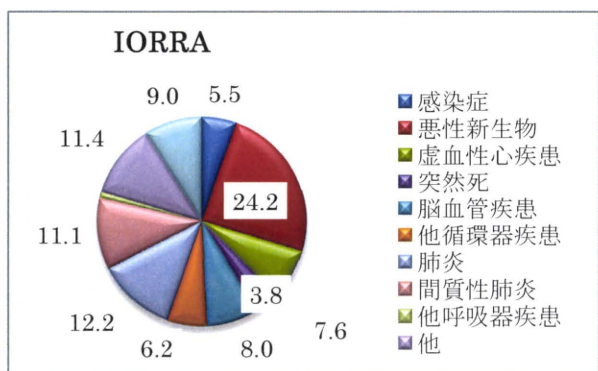
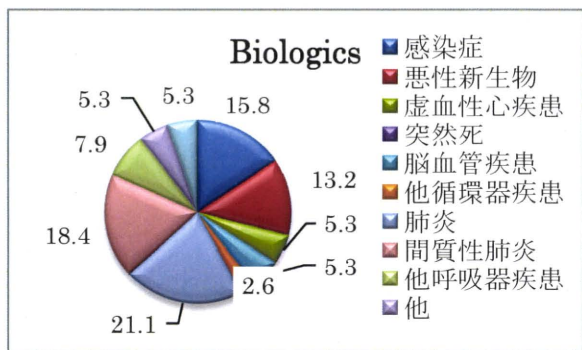
表 4 : Bio コホートと IORRA コホートの比較

	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

一方、死因を Bio コホートと IORRA コホートで比較したところ、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、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 (研究代表者・山中 寿、研究分担者・中島亜矢子)。

図 1 : Bio コホートと IORRA コホートの死因比較



## 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) RA 患者において、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、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。本研究では TNF 阻害薬や IL-6 阻害薬による脂質代謝異常やインスリン抵抗性に対する効果に関して検討を加えた。まず、MTX に治療抵抗性を示し、インフリキシマブで治療した 97 名 (年齢 54.2±12.6, BMI 21.1±2.8kg/m<sup>2</sup>) に於いて、投与 1 年後までに DAS28、CRP は有意に低下し、逆に HDL-C、血清高分子量アディポネクチン (HMW-AN) 値は有意に増加した。TNF 阻害薬による HMW-AN の改善は、疾患活動性の改善に依存しなかった。また、抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブで治療した患者 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。総コレステロール値、HDL-C、LDL-C、レムナント様 LP-C 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。投与前 HMW-AN は有意に男性にて高値で、BMI と逆相関した。トシリズムブ投与後 24 週に、血清 HMW-AN は有意に上昇したが、AN 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しなかった。以上より、TNF や IL-6 に対する生物学的製剤は、RA に対する画期的な抗炎症効果のみならず、滑膜炎とは異なる機序を介して、HMW-AN を上昇させ、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(分担研究者・田中良哉)。

(2) RA では内臓・筋蛋白の減少を特徴とする rheumatoid cachexia とよばれる栄養障害がみられることが、欧米ではよく知られている。日本人ではほとんど論じられることのなかった RA 患者の栄養障害に関して、身体計測法を用いて評価し、その病態を検討した。日本人 RA 患者における栄養障害の発症は、筋蛋白量を指標として 28.8%にみられ、欧米人の頻度とほぼ同等であった。この栄養障害は筋蛋白量の減少に脂肪の蓄積を伴うために病初期では軽度の肥満傾向を示し、病期とともに痩せが進行する。この栄養障害のために BMI の低下した患者では生活の質 (QOL) が低く、それは体脂肪量の増加ではなく筋蛋白量の減少によりもたらされる。そして内臓蛋白であるアルブミン量は関節リウマチの活動性上昇により減少するのに対し、BMI や筋蛋白量の減少は RA の活動性よりも罹病期間との関連が強く、その発症には炎症の持続が重要である。また、12 ヶ月間の Tumor Necrosis Factor blockade (TNFB)や methotrexate による治療により、両剤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(分担研究者・福田互)。

(3) 2003 年より我が国でも関節リウマチ (RA) に対して生物学的製剤の投与が可能となり、RA 患者の予後が飛躍的に改善してきた。しかし、インフリキシマブ (IFX) 或いはエタネルセプト (ETN) などの抗 TNF  $\alpha$  製剤投与を受けたにも関わらず効果が認められない症例にもしばしば遭遇する。この 3 年間で、我々は IFX 或いは ETN の投与を受けた症例の生命予後の改善に繋がるあるいは逆に予後の改善に悪影響を及ぼす因子の解明を試みた。

抗 TNF  $\alpha$  製剤投与に対する治療反応例の抗 CCP 抗体は有意に低下した。抗 CCP 抗体が低下することが生命予後の改善に繋がる可能性が示唆された。

IFX では、抗 IFX 抗体 (HACA) の出現による血中 IFX 濃度低下が治療効果の減弱につながることで、ETN では、抗 ETN 抗体 (AE) は検出されず、ETN に対する反応例と非反応例で血中 ETN 濃度に差を認めなかったことから、RA の活動性亢進や TNF- $\alpha$  以外の要因が ETN の治療効果に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

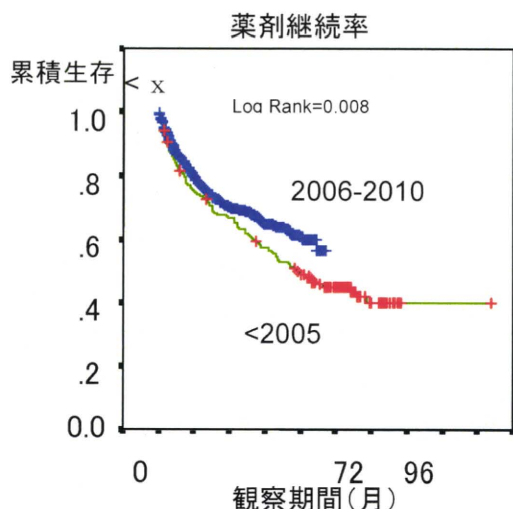
抗 TNF  $\alpha$  療法により CRP、DAS28-CRP の改善とともに総コレステロール、LDL コレステロール (LDL-C)、HDL コレステロール (HDL-C)、small dense LDL (sdLDL) はすべて上昇したが、LDL-C に対する sdLDL 比 (sdLDL/ LDL-C 比) や動脈硬化指数 (AI) は減少した。抗 TNF  $\alpha$  療法による HDL-C 上昇並びに sdLDL/ LDL 比や AI の減少という脂質の質の変化が心血管イベントを減少させる一因となり、RA 患者の予後改善につながる可能性が示唆された(分担研究者・蓑田清次)。

### 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) RA は慢性疾患であり、現在罹病期間、合併症の有無を含めて様々な背景を持つ患者が存在する。実臨

床では、それぞれの患者の機能、生命予後を考えていく必要がある。今回、今までに長期の高疾患活動性持続した患者群（多人工関節置換術症例）の10年生存確率は約80%で、生存の約50%は車いす使用のADLとなっており、機能予後は著しく悪かった。約1500例生物学的製剤登録の解析から、新しい治療としての生物学的製剤を7年間使用し、リスクの評価、管理の理解が向上するとともに早期からの積極的治療が可能になってきていることが明らかとなり、治療継続率も経年的に改善していた。これらの変化は患者の生命予後、機能予後改善につながると推察された。特に、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。

図2：生物学的製剤継続率の経験的变化



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（研究分担者・石黒直樹）。

(2) 生物学的製剤によるADL改善度を評価したところ、インフリキシマブでは102週後に41.6%が、トシリズマブでは52週後に26.4%の機能的寛解を達成した。多変量解析によって生物学的製剤投与前の要因として、インフリキシマブでは投与前の疾患活動性低値、0W-TSS 低値、HAQ 低値が、トシリズマブでは、投与前のHAQ 低値が、機能的寛解と優位に関連する患者要素であることが明らかになった（研究分担者・竹内勤）。

(3) RA 重症化の予後予測を検討するために、RAに関連する整形外科手術の中で、最も頻度の高い人工関節置換術および手関節手術をアウトカムとして検討を行ったところ、従来の生命予後や、身体機能或いは画像評価をアウトカムとした報告の通り、発症年齢、罹病期間、機能障害、リウマトイド因子であることが判明した。さらに、pain-VAS や physician-VAS といった因子も重症化の指標であると考えられ、これら进行评估して日頃からの薬物治療を行う必要が関節破壊抑制に繋がる事が明らかになった。また、人工関節による臨床効果の短期の有効性は周知されているが、長期での病勢や quality of life (QOL) については明らかにされていない。そこで、本研究により人工関節置換術 (TKA) と人工股関節置換術 (THA) 術前術後の病勢や QOL について検討を行ったところ、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。しかし、その一方で下肢機能は改善しているものの、上肢機能については逆に低下する危険性も示唆された。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(研究分担者・桃原茂樹)。

#### 4) RA 診療に関する医療経済学的検討

IORRA コホートの調査を利用して、関節リウマチ患者の QOL への影響、および関節リウマチの疾病負担(直接費用と間接費用)の評価を行った。完全な健康を 1.0、死亡をゼロとする効用値の平均は 0.76 であり、RA 患者の QOL と疾患活動性が強く相関していることが示された。RA 患者全体の平均では、年間の 1 人当たりコストは直接費用が 168 万円・間接費用が 76 万円、合計で 244 万円となった。この金額は、QOL の低下とともに増大した。RA 患者総数を 70 万人とすると、直接費用が 1 兆 1780 億円、間接費用が 5,330 億円で、合計では 1 兆 7110 億円となった(研究分担者・津谷喜一郎)。

### 3. 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=1.60 と報告されている。

表 5 : RA 患者の生命予後に関する報告

著者	掲載	n	SMR	国
Duthie et al	1964	307	2.14	英国
Linos et al	1980	521	1.16	米国
Prior et al	1984	448	3.00	英国
Mutru et al	1985	1000	1.73	フィンランド
Jacobsson et al	1993	2979	1.28	米国
Wolfe et al	1994	3501	2.26	米国カナダ

Pincus et al	1994	75	1.62	米国
Symmons et al	1998	448	2.70	英国
Gabriel et al	1999	450	1.38	英国
Bjornadal et al	2002	46917	2.03	スウェーデン
Gabriel et al	2003	609	1.27	米国
Pincus et al	2004	1378	1.60	米国
Goodson et al	2005	1010	M1.45/F1.84	英国
Book et al	2005	152	1.56	スウェーデン
Hakoda et al	2005	83	1.60	日本
Young et al	2007	1429	1.27	英国
Jacobsson et al	2007	1,430	1.38-1.56	スウェーデン
<u>Nakajima et al</u>	<u>2009</u>	<u>7,926</u>	<u>1.46-1.90</u>	<u>日本</u>

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投与患者における 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 で従来の欧米からの報告と同程度に悪かった。今回構築した生物学的製剤コホートの RA 患者の SMR は推定値で 1.03 (95% CI 0.73-1.42) で日本人一般と同等であることが分かった。しかし、IORRA コホートを基準とすると差異は認められなかった。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などが示された。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) 生物学的製剤投与により生命予後は有意に悪化せず、改善する可能性が示唆された。死因では感染症、呼吸器疾患が増えて、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。

#### 4. 評価

##### 1) 達成度について

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。日常診療下におけるコホート調査である IORRA と多施設共同研究による生物学的製剤投与患者における SMR を算出して比較することができたので本研究班の 3 年の研究目的は一応の達成度を得たと考える。

しかしながら、このような前向き調査は長期間の継続が必須であり、観察数が約 7,000 人年、死亡イベント数が 38 と必ずしも十分な統計量が得られたうえで解析とは言えない。また通院しなくなった患者の追跡調査が予想を上回り困難であった。したがって客観的にみて十分に満足すべき達成度が得られたとは言えない。今後、生命予後の調査のような重要案件に関しては厚生労働省の指導下に死亡小票へのアクセスが認められる、等の国レベルでの体制作りが必要であると考えられる。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

死因には人種差があることは良く認識されているが、今回の検討で RA 患者の死因にも人種差があることが分かった。特に RA 患者においては肺疾患、感染症による死亡が多く、心疾患が多い欧米とは事情が異なることが明らかになった。この点で RA 患者の予後調査においては欧米の報告に依存せず、日本独自の調査が極めて有用であることが明らかになったことは特筆すべきであると考えられる。また生物学的製剤の安全性に関しては厚生労働省の指導の下に企業が主体となって PMS 調査などが実施されているが、厚生労働科学研究費などの公的資金による公正中立な立場からの研究は極めて重要であり、本研究班の成果の意義は高く評価されるべきものとする。

##### 3) 今後の展望について

死亡をアウトカムとした前向き研究は長期間継続されるほどに統計学的信頼性も高くなり、厚生行政からみても有意義なものになるが、追跡システムなどに大きな困難な点が多い。この研究班により開始された前向き研究を継続することは国民医療が正しく実践されているかを検証する重要な事業であり、何とか継続するように努力したい。

##### 4) 研究内容の効率性について

研究体制は、全体で行う臨床研究と各施設で行う個別研究を組み合わせることにより、効率的に遂行できたと思う。また 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、呼吸器疾患のマネージメントがきわめて重要であるという 3 年間の研究で示された本研究班からのメッセージは、実際の臨床の現場に直ちに還元できるものであり、研究成果の効率的運用が可能である。

## 5. 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、呼吸器疾患のマネー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。

## 6. 研究発表

### (ア) 国内

口頭発表 556 件

原著論文による発表 83 件

それ以外 (レビュー等) の発表 81 件

### そのうち主なもの

#### 論文発表

1. 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 44(10): 87-94,2010
2. 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 26(1)8-13,2010
3. 山中 寿：関節リウマチ治療の進歩「日本内科学会誌」日本内科学会 98(9):252-257,2009
4. 中島亜矢子、山中 寿：関節リウマチ患者の生命予後の推移「総合臨床」57(12):2802-2806, 2008
5. 竹内 勤：治療戦略の進歩 Treat to Target「治療学」ライフサイエンス出版 44(10):1081-108

5,2010

6. 津谷喜一郎、五十嵐中、菊田健太郎：リウマチ治療の薬剤経済学「治療学」44(10): 1135-1138,2010

#### 学会発表

1. 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-IORR Aコホートからの解析- 第54回日本リウマチ学会総会・学術集会 2010年4月 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総会・学術集会 2010年4月 神戸
3. 山中 寿：日本の関節リウマチコホート研究IO RRA 第108回日本内科学会年次講演会 2010年4月 東京
4. 竹内 勤：関節リウマチ治療に抗TNF $\alpha$ がもたらしたもの 第137回日本医学会シンポジウム 2009年12月 東京
5. 小嶋俊久、石黒直樹、萩野 昇、森 美賀子、山本一彦、宮坂信之、山中 寿、竹内 勤、當間重人：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- 第83回日本整形外科学会学術総会 2010年5月 東京
6. 大西佐知子、吉尾 卓、岩本雅弘、簗田清次：抗TNF $\alpha$ 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 2010年4月 東京
7. 福田 互、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総会・学術集会 2010年4月 神戸
8. 福田 互、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総会・学術集会 2010年4月 神戸

9. 五十嵐中、星 大介、折原慎弥、井上永介、桃原茂樹、谷口敦夫、原まさ子、山中 寿、津谷喜一郎：RA患者のQOLスコア（EQ-5Dスコア）に影響する因子の解析—IORRAコホートにおける検討 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会 2009年4月 東京
10. 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総会・学術集会 2010年4月 神戸
11. 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総会・学術集会 第19回国際リウマチシンポジウム 2010年4月 神戸
12. 桃原茂樹、井上永介、猪狩勝則、塚原 聡、岩本卓士、川村孝一郎、谷口敦夫、原まさ子、山中 寿、データベースからみた手術的治療の今後の動向（生物学的製剤使用下での手術のタイミング）第53回日本リウマチ学会総会・学術集会 2010

(イ) 海外

口頭発表 123 件

それ以外（レビュー等）の発表 2 件

原著論文による発表 108 件

そのうち主なもの

論文発表

1. Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Singh G, Saito E, Hoshi D, Shidara K, Hara M, Momohara

a 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.

2. 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. 2010 Oct 16. [Epub ahead of print]
3. 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. 2010 Sep 15. [Epub ahead of print]
4. Gono T, Kawaguchi Y, Hara M, Masuda I, Katsumata Y, Shinozaki M, Ota Y, Ozeki E, Yamanaka H. Increased ferritin predicts development and severity of acute interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. Rheumatology (Oxford). 2010; 49(7):1354-60.
5. Kochi Y, Okada Y, Suzuki A, Ikari K, Terao C, Takahashi A, Yamazaki K, Hosono N, Myouzen K, Tsunoda T, Kamatani N, Furuchi 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):515-9.
6. 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 Ma

- y 16. [Epub ahead of print]
7. Higashi T, Nakayama T, Fukuhara S, Yamana ka H, Mimori T, Ryu J, Yonenobu K, Murata N, Matsuno H, Ishikawa H, Ochi T. Opinions of Japanese rheumatology physicians regarding clinical practice guidelines. *Int J Qual Health Care*. 2010; 22(2):78-85.
  8. Kotake S, Nanke Y, Yago T, Kawamoto M, Yamanaka H. Human osteoclastogenic T cells and human osteoclastology. *Arthritis Rheum*. 2009; 60(11):3158-63.
  9. Yamanaka H. A cohort study of clinical care in rheumatoid arthritis: the IORRA study. *JM AJ* 2009;52(1):54-56.
  10. Momohara S, Inoue E, Ikari K, Tsukahara S, Kawamura K, Toki H, Hara M, Kamatani N, Yamanaka H, Tomatsu T. Risk factors for wrist surgery in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008; 27(11):1387-91.
  11. Takeuchi T, Yamanaka H, Inoue E, Nagasawa H, Nawata M, Ikari K, Saito K, Sekiguchi N, Sato E, Kameda H, Iwata S, Mochizuki T, Amano K, Tanaka Y. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: one-year outcome of joint destruction (RECONFIRM-2J). *Mod Rheumatol*. 2008; 18(5):447-54.
  12. Furuya T, Kotake S, Inoue E, Nanke Y, Yago T, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H. Risk factors associated with incident fractures in Japanese men with rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. *J Bone Miner Metab*. 2008; 26(5):499-505.
  13. Tanaka Y, Takeuchi T, Inoue E, Saito K, Sekiguchi N, Sato E, Nawata M, Kameda H, Iwata S, Amano K, Yamanaka H. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: one-year clinical outcomes (RECONFIRM-2). *Mod Rheumatol*. 2008; 18(2):146-52.
  14. Takeuchi T, Kameda H. The Japanese experience with biologic therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010; 6(11):644-652.
  15. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, Nojima T, Miyasaka N, Koike T. RRR study investigators. 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(7):1286-1291.
  16. 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*. 2010; 29(5):495-500.
  17. Nagashima T, Okubo-Fornbacher H, Aoki Y, Kamata Y, Kimura H, Kamimura T, Nara H, Iwamoto M, Yoshio T, Okazaki H, Minota S. Increase in plasma levels of adiponectin after administration of anti-tumor necrosis factor agents in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2008; 35(5):936-938.
  18. Matsuyama Y, Okazaki H, Tamemoto H, Kimura H, Kamata Y, Nagatani K, Nagashima T, Hayakawa M, Iwamoto M, Yoshio T, Tominaga S, Minota S. Increased levels of interleukin 33 in sera and synovial fluid from patients with active rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2010; 37(1):18-25.
  19. Onishi S, Yoshio T, Nagashima T, Minota S. Decrease in the levels of anti-cyclic citrullinated

ed peptide antibody in Japanese patients with rheumatoid arthritis who responded to anti-tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Mod Rheumatol.* 2010; 20(5):528-530.

20. Fukuda W, Omoto A, Oku S, Tanaka T, Tsubouchi Y, Kohno M, Kawahito Y. Contribution of rheumatoid arthritis disease activity and disability to rheumatoid cachexia. *Mod Rheumatol.* 2010; 20(5):439-443.

Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, Verstappen SM, Fukuda W, Yamanaka H, et al. Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(2):R42.

#### 学会発表

1. Tanaka E, Yamada T, Inoue E, Nakajima A, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H : Excess coronary heart disease incidence in patients with rheumatoid arthritis in Japan: from a large observational study, IORRA. The Annual European Congress of Rheumatology 2010(EULAR). June 2010, Rome, Italy.
2. Yamada T, Tanaka E, Inoue E, Nakajima A, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H : Lower Incidence of stroke in Japanese patients with rheumatoid arthritis in an observational cohort, IORRA compared to Japanese population. The Annual European Congress of Rheumatology 2010(EULAR). June 2010, Rome, Italy.
3. Tanaka E, Yamada T, Inoue E, Nakajima A, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H : Risk factors for coronary heart diseases in Japanese patients with rheumatoid arthritis: from a large observational study, IORRA. The 75th American College of Rheumatology (ACR) 2010 Scientific Meeting. October 2010, Atlanta, USA.
4. Furuya T, Hosoi T, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H : Fracture risk assessment and osteoporosis treatment disparities in 4027 Japanese patients with rheumatoid arthritis. The 75th American College of Rheumatology (ACR) 2010 Scientific Meeting. October 2010, Atlanta, USA.
5. Takeuchi T, Tanaka Y, Amano K, Sato E, Nawata M, Nagasawa H, Hoshi D, Saito M, Fukuyo S, Hanami K, Kameda H, Kurasawa T, Yamanaka H : Clinical, Structural and Functional Remission in the Treatment of Rheumatoid Arthritis with Tocilizumab in Daily Clinical Practice – REACTION-2 Study. The 75th American College of Rheumatology (ACR) 2010 Scientific Meeting. October 2010, Atlanta, USA.
6. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Oba T, Rahman M.U., Yoshinari T, Miyasaka N, Koike T : Golimumab, a Human Anti-TNF $\alpha$  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 75th American College of Rheumatology (ACR) 2010 Scientific Meeting. October 2010, Atlanta, USA.
7. Takeuchi T, Tanaka Y, Amano K, Sato E, Nawata M, Nagasawa H, Hoshi D, Saito M, Fukuyo S, Hanami K, Kameda H, Kurasawa T, Yamanaka H : Multiple Regression Analysis on the Clinical Parameters Associating with Clinical, Structural and Functional Remission at 52 Weeks in RA Patients Treated with Anti-IL-6 Receptor Antibody, Tocilizumab – REACTION-2 Study. The 75th American College of Rheumatology (ACR) 2010 Scientific Meeting.

- October 2010, Atlanta, USA.]
8. 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). The Annual European Congress of Rheumatology 2010 (EULAR). June 2010, Rome, Italy.
  9. Onishi S, Yoshio T, Nagashima T, Yamazaki S, Iwamoto M, Minota S : decrease in the ratio of small dense LDL to LDL in the RA patients treated with anti-TNF- $\alpha$  agents. The 73th American College of Rheumatology (ACR) 2009 Scientific Meeting. October 2009, Philadelphia, USA.
  10. Igarashi A, Hoshi D, Orihara S, Yamanaka H, Tsutani K, et al. Major determinants of euro qol (EQ-5D) with rheumatoid arthritis based on a large Japanese cohort IORRA. ISPOR 11th Annual European Congress. November 2008, Athens, Greece. Value in Health 2008; 11(6): 218.
  11. Hoshi D, Igarashi A, Tsutani K, Yamanaka H, et al. EuroQoL (EQ-5D) based QOL (quality of life) in 5,023 Japanese patients with rheumatoid arthritis (RA) patients in an observational cohort IORRA. ISPOR 11th Annual European Congress. November 2008, Athens, Greece. Value in Health 2008; 11 (6): 220.
  12. Igarashi A, Kikuta K, Tanaka E, Hoshi D, Yamanaka H, Tsutani K, et al. Analysis of direct medical and non-medical costs for care of rheumatoid arthritis patients using large cohort database, IORRA. ISPOR 13th Annual European Congress. November 2010, Prague, Czech. Value in Health 2010; 13 (7): A307.
  13. Hagino N, Mori M, Yamanaka H, Miyasaka N, Ishiguro N, Takeuchi T, Tohma S, Hashimoto H, Yamamoto K: Nationwide Cross-Sectional epidemiological survey of 10,000 rheumatoid arthritis patients. The Annual European Congress of Rheumatology 2009 (EULAR). June 2009, Copenhagen, Denmark.
  14. Hoshi D, Inoue E, Igarashi A, Tsutani K, Shidara K, Seto Y, Tanaka E, Nakajima A, Momohara S, Hara M, Taniguchi A, Yamanaka H: Euro QOL (EQ-5D) based QOL in 5,023 Japanese patients with rheumatoid arthritis in an observational cohort IORRA. The Annual European Congress of Rheumatology 2009 (EULAR). June 2009, Copenhagen, Denmark.
  15. Yamanaka H: Observational Cohort study for RA patients in JAPAN.(IORRA). First International Symposium of Clinical Research Center for Rheumatoid Arthritis(CRCRA). September 2009, Seoul, Korea.
  16. Nakajima A, Inoue E, Gurkirpal S, Sato E, Shidara K, Hoshi D, Kiire A, Hara M, Momohara S, Kamatani N, Yamanaka H. Mortality of rheumatoid arthritis in Japan Based on a large observational cohort IORRA. The 73th American College of Rheumatology(ACR) 2008 Scientific Meeting. August 2008, San Francisco, USA.
  17. Yamanaka H. Message from cohort study of Rheumatoid Arthritis in Japan(JCR-Clinical course lecture). The 13th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR) Congress. September 2008, Yokohama, Japan.
  18. Yamanaka H. Learnings from the Japanese IORRA database and new guidelines(Early intervention and improving outcomes in RA). The 13th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR) Congress. September 2