

- Ann Rheum Dis. 2008 Dec; 67(12):1791-2.
42. Furuya T, Urano T, Ikari K, Kotake S, Inoue S, Hara M, **Momohara S**, Kamatani N, Yamanaka H. A1330V polymorphism of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene and self-reported incident fractures in Japanese female patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2009;19(2):140-6.
 43. Toki H, **Momohara S**, Tsukahara S, Ikari K. Infusion reaction to infliximab in a rheumatoid arthritis patient after discontinuation over 1 year and readministration. J Rheumatol. 2008 Sep;35(9):1896-1897.
 44. **Momohara S**, Okamoto H, Yamanaka H. Chondrocyte of rheumatoid arthritis serve as a source of intra-articular acute-phase serum amyloid A protein. Clin Chim Acta. 2008 Dec;398(1-2):155-6.
 45. **Momohara S**, Inoue E, Ikari K, Tsukahara S, Kawamura K, Hara M, Kamatani N, Yamanaka H, Tomatsu T. Risk Factors for Wrist Surgery in Rheumatoid Arthritis. Clin Rheumatol. 2008 Nov;27(11):1387-91.
 46. Niki Y, Mochizuki T, **Momohara S**, Saito S, Toyama Y, Matsumoto H. Is Minimally Invasive Surgery in Total Knee Arthroplasty Really Minimally Invasive Surgery? J Arthroplasty. 2009 Jun;24(4):499-504.
 47. Kobayashi S, **Momohara S**, Kamatani N, Okamoto H. Molecular aspects of rheumatoid arthritis: role of environmental factors. FEBS J. 2008 Sep;275(18):4456-62.
 48. Iwamoto T, Okamoto H, Toyama Y, **Momohara S**. Molecular aspects of rheumatoid arthritis: chemokines in the joints of patients. FEBS J. 2008 Sep;275(18):4448-55.
 49. Kobayashi S, Ikari K, Kaneko H, Kochi Y, Yamamoto K, Shimane K, Nakamura Y, Toyama Y, Mochizuki T, Tsukahara S, Kawaguchi Y, Terai C, Hara M, Tomatsu T, Yamanaka H, Horiuchi T, Tao K, Yasumoto K, Hamada D, Yasui N, Inoue H, Itakura M, Okamoto H, Kamatani N, **Momohara S**. Association of STAT4 with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in Japanese. Arthritis Rheum 2008 Jul;58(7):1940-6.
 50. Kobayashi S, Okamoto H, Iwamoto T, Toyama Y, Tomatsu T, Yamanaka H, **Momohara S**. A role for the aryl hydrocarbon receptor and the dioxin TCDD in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2008 Sep;47(9):1317-22.
 51. Tokita A, Ikari K, Tsukahara S, Toki H, Miyawaki M, Mochizuki T, Kawamura K, Tomatsu T, **Momohara S**. Iliopsoas bursitis-associated femoral neuropathy exacerbated after internal fixation of an intertrochanteric hip fracture in rheumatoid arthritis: a case report. Mod Rheumatol 2008;18(4):394-8.
 52. Okamoto H, Katagiri Y, Kiire A, **Momohara S**, Kamatani N. Serum Amyloid A Activates Nuclear Factor-kappaB in Rheumatoid Synovial Fibroblasts Through Binding to Receptor of Advanced Glycation End-products. J Rheumatol. 2008 May;35(5):752-6.
 53. Toki H, **Momohara S**, Ikari K, Kawamura K, Tsukahara S, Mochizuki T, Sato E, Yamanaka H. Return of infliximab efficacy after total knee arthroplasty in a patient with rheumatoid arthritis Clin Rheumatol. 2008 Apr;27(4):549-50.
 54. Nishimoto K, Ikari K, Mochizuki T, Tomatsu T, Toyama Y, Hara M, Yamanaka H, Kamatani N, **Momohara S**. Lack of association between PADI4 and functional severity in Japanese rheumatoid arthritis patients. Ann Rheum Dis. 2008;67(3):431-2.
 55. Tsukahara S, Iwamoto T, Ikari K, Inoue E, Tomatsu T, Hara M, Yamanaka H, Kamatani N, **Momohara S**. CTLA-4 CT60 polymorphism is not an independent genetic risk marker of rheumatoid arthritis in Japanese. Ann Rheum Dis. 2008;67(3):428-9.
 56. Tsukahara S, Shinozaki M, Ikari K, Mochizuki T, Inoue E, Tomatsu T, Hara M, Yamanaka H, Kamatani N, **Momohara S**. Effect of matrix metalloproteinase-3 functional SNP on serum matrix metalloproteinase-3 level and outcome measures in Japanese RA patients. Rheumatology (Oxford). 2008;47(1):41-4.
 57. Niki Y, Mochizuki T, **Momohara S**, Saito S, Matsumoto H, Tomatsu T. Factors affecting anteroposterior instability following cruciate-retaining total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. Knee. 2008;15(1):26-30.

2. 学会発表

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 日本の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)
8. **桃原茂樹**. リウマチと OA 関節リウマチの薬物療法と外科的治療. 日本骨代謝学会学術集会プログラム抄録集 27 回 Page94(2009.07)

9. **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. 生物学的製剤使用下での手術のタイミング データベースからみた手術的治療の今後の動向. 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 53 回・18 回 Page117(2009.03)

桃原茂樹. 関節病学におけるこれからのバイオマーカー. 日本関節病学会誌 27 巻 3 号 Page284(2008.10)

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

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

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

研究要旨

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。

A. 研究目的

著効を示すがコストが高額になる関節リウマチの生物学的製剤につき、適切な薬剤経済評価を実施するための基礎となる関節リウマチ患者の QOL 評価と、疾患コスト推計を、IORRA コホートをを用いて実施する。

B. 研究方法

東京女子医科大学・膠原病リウマチ痛風センターの大規模コホート・IORRA を利用し、RA 疾患特異的な尺度と効用値との関係を探索した。効用値評価のスケールとしては、Euro-QOL 5D (EQ-5D) を用いた。さらに RA の直接費用および間接費用について広汎な推計を行うとともに、それらの費用と EQ-5D スコアや J-HAQ スコアとの関係を解析した。

具体的には、2007 年 10 月～2008 年 10 月にかけて半年ごとに行われた第 16-19 回リウマチ調査の質問票に、EQ-5D の質問票および費用負担についての設問を追加し、他の設問と合わせて解析を行った。

直接費用として、以下のコストを算入した。

1) 直接医療費

病院での自己負担額
薬局での自己負担額
代替医療のコスト

2) 直接非医療費

介護保険
通院に伴う交通費
杖や靴などの自助具
住宅改造費

それぞれのコスト項目について、利用割合と利用者 1 人当たりコストから、RA 患者 1 人あたりの平均コストを算出した。

間接費用については、就業形態に関する質問と、病状悪化や通院によって仕事や家事が出来なかった日

数についての質問を組み合わせ、平均の労働損失時間を算出した。そして平成 21 年賃金センサスのデータから性と年齢で調整した平均時給を算出し、1 人当たりの年間間接費用を算出した。

（倫理面への配慮）

IORRA コホートに関しては、研究を開始した 2000 年に東京女子医科大学倫理委員会の承認を受けている。

各回の IORRA 調査への参加についてはインフォームドコンセントを受け、了承諾された症例に対してのみ調査を実施している。これらのデータベースの個人情報情報は匿名化されて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。

C. 研究結果

調査票を渡した 5,385 名のうち、5,023 名から有効な回答を得た（有効回答割合：93.2%）。

回答者の平均年齢は 59.0 歳、うち 84% が女性で、平均罹病期間は 12.4 年であった。リウマチ因子陽性の患者割合は 74.8% だった。

薬物の使用状況について、ステロイドの使用割合は 51.0%、メトトレキサート (MTX) は 63.6%、生物学的製剤は 4.3% だった。

1) 関節リウマチ患者の QOL について

EQ-5D スケールから算出した、完全な健康を 1.0・死亡をゼロとする効用値は 0.757 ± 0.178 (平均 \pm SD) であった。

RA 疾患特異的尺度については、J-HAQ は 0.737 ± 0.769 、DAS28 は 3.28 ± 1.15 となった。

EQ-5D と J-HAQ および DAS28 との関係については、

J-HAQ との間に負の強い相関が見られ、(r=-0.733, p<0.001) DAS28 との間にも負の相関があった(r=-0.553, p<0.001)。

EQ-5D スコアは、男性よりも女性の方が低い値になった。また年齢が高いほど、罹病期間が長いほど、疾患活動性が高いほど、低い値となった。

種々の因子が EQ-5D スコアに与える影響についての分散分析の結果では、最も寄与率の大きい因子は J-HAQ であった (R²=57.6%)。

2) 関節リウマチ患者の直接費用について

EQ-5D スコアで層別化した各コスト項目の利用割合を表 1 に示す。ただし、病院と薬局 (保険医療)、交通費の利用割合は 100%とした。その他の項目については、EQ-5D スコアが上昇するほど利用割合が減少した。

同様に、EQ-5D スコアで層別化した各コスト項目の利用者 1 人当たりコストを表 2 に示す。直接医療費 (病院及び薬局の自己負担額と、代替医療) と直接非医療費のうち交通費については、EQ-5D スコアが上昇するほど 1 人当たりコストが低くなった。

表 1 と表 2 のデータを統合して、RA 患者 1 人当たりのコストの期待値を項目別に推計した結果を表 3 に示す。

全てのコスト項目について、EQ-5D スコアが上昇するほど RA 患者 1 人当たりの期待コストは減少した。

表 3 のデータを合計して、EQ-5D スコアで層別化した RA の患者 1 人当たりの年間コストを算出した。さらに、国民医療費の平均患者自己負担率 (14.4%) と、介護保険の自己負担率 (10%) を考慮して、社会の立場での年間コストを算出した。結果を表 4 に示す。

患者の立場では年間 25.7 万円から 67.0 万円、社会の立場では年間 132.9 万円から 289.6 万円、いずれも EQ-5D スコアが上昇するほどコストは低下した。

3) 関節リウマチ患者の間接費用について

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 人当たりの間接費用は 76.2 万円となった。RA の患者数を 70 万人とすると、総間接費用は 5,330 億円となる。

RA 患者の QOL 低下に伴い、間接費用は増加した。

表 4 に、EQ-5D スコアで層別化した就業形態を示した。仕事を辞めた患者はスコア 0.5 未満で 21.4% に対し、スコア 0.8 以上では 4.8% にとどまる。逆に、今まで通り仕事を続けている患者は、スコア 0.5 未満では 12.7% にとどまるのに対し、スコア 0.8 以上では 44.1% である。

表 5 に、同様に層別化した就業不可時間 (仕事を辞

めた時間と、仕事を減らした時間の総計) および年間間接費用を示した。スコアが 0.5 未満の患者では就業不可時間は 1,087 時間、間接費用は 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・間接費用は 48.4 万円となった。

4) 総疾病コストと、QOL との関連について

表 6 に、昨年度の直接費用に関する推計結果とあわせて、RA 患者の疾病負担 (直接医療費・直接非医療費・間接費用) を EQ-5D スコアで層別化してまとめた。

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。EQ-5D スコアが 0.8 以上の患者では直接費用が 133 万円・間接費用が 48 万円の合計 181 万円なのに対し、EQ-5D スコアが 0.5 未満の患者では直接費用が 290 万円・間接費用が 191 万円の合計 480 万円と、総コストは 2.6 倍に増大した。

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。

D. 考察

本研究により、簡便な調査票によって算出できる QOL 評価指標である EQ-5D スコアが RA の疾患活動性と密接に関わっていることがまず明らかになった。そして、今までデータの少なかった国内の RA の疾患コストが広汎な範囲で明らかにされ、さらにそのコストが患者の QOL の低下に伴って増大することも示された。

QOL の低下や病態の悪化が、保険医療費にとどまらず、間接費用も含めたすべてのコスト項目の増大につながることを示した意義は大きいと考える。

今後の解析により、他の疾患領域の薬剤と比較しても RA 領域の生物学的製剤が費用対効果に優れることを実証することが期待される。

医療費が高騰する中で、RA 領域の生物学的製剤の医療経済的なメリットを包括的に明らかにするにあたり、本研究が果たすべき役割は大きい。

E. 結論

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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 五十嵐中, 津谷喜一郎. 生物学的製剤の効果と費用負担のバランス. *Journal of Clinical Rehabilitation* (臨床リハ) 2009; 18 (2): 124-9.
- 2) 津谷喜一郎, 五十嵐中. 関節リウマチの薬剤経済学. In: 宮坂信之 (編). よくわかる関節リウマチのすべて. 東京: 永井書店; 2009.p. 273-8.
- 3) 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* 2010; 44 (10): 1135-38.
- 4) 津谷喜一郎, 五十嵐中. 生物学的製剤と薬剤経済評価. *日本臨床* 2010; 68 (suppl): 653-7.

2. 学会発表

- 1) Igarashi A, Hoshi D, Orihara S, Yamanaka H, Tsutani K, et al. Major determinants of euroqol (EQ-5D) with rheumatoid arthritis based on a large Japanese cohort IORRA. ISPOR 11th Annual European Congress, Athens, Greece. 8 Nov. 2008. *Value in Health* 2008; 11(6): 218.
- 2) 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, Athens, Greece. 8 Nov. 2008. *Value in Health* 2008; 11 (6): 220.
- 3) Tsutani K. Pharmacoeconomics in rheumatology. The 19th International Rheumatology Symposium 2: International Symposium Clinical aspects. The 54th Annual Scientific Meeting and The 19th International Rheumatology Symposium. Kobe, 24 April 2010. *Modern Rheumatology* 2010; 20 Suppl: S73.

4) 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, Prague, Czech. 7 Nov. 2010. *Value in Health* 2010; 13 (7): A307.

- 5) 五十嵐中, 星大介, 折原慎弥, 山中寿, 津谷喜一郎, 他. 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, 東京, 2009.4.23.
- 6) 星大介, 五十嵐中, 津谷喜一郎, 山中寿, 他. EQ-5D は RA 患者の身体機能障害を反映した QOL 指標である -IORRA コホートにおける解析より-. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京, 2009.4.23.
- 7) 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, 神戸, 2010.4.24. プログラム・抄録集. p.561.
- 8) 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. 神戸, 2010.4.24. プログラム・抄録集. p.561.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

特許取得

なし

実用新案登録

なし

その他

なし

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—

研究分担者 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

研究要旨

関節リウマチ(RA)患者においては身体機能障害が進行し生命予後は悪いといわれているが、日本においてはそれらの正確な把握はなされていない。近年導入された生物学的製剤により、その生物学的製剤が使用可能な条件を有した RA 患者においては疾患活動性や関節破壊の悪化は抑制されるようになった。このような治療法の変遷が RA 患者の病態や最終アウトカムである生命予後にどのような影響をおよぼしているかは日本ではまだ検討されておらず、人種・遺伝的背景や生活習慣などが異なる欧米の研究結果を日本人にそのまま当てはめることが出来るかも明らかではない。本研究では東京女子医科大学で行われている前向き大規模 RA 患者コホート IORRA を用い、RA 患者の疾患活動性や身体機能障害度、さらには生命予後を詳細に検討し、他のコホート研究との比較対照としての要件をそろえることを目的とした。RA 患者において疾患活動性は罹病期間により特に差はないものの、身体機能障害度 J-HAQ は、発症後 10 年以上および 25 年以上経過することにより、悪化することが示された。また、2000 年発症例と 2006 年発症例を比較すると、その後の 2 年間に後者ではメトトレキサート(MTX)の使用量が増加し、疾患活動性の改善がより有意にみられることが明らかとなった。また RA 7,926 例、35,443.0 人年の検討で、標準化死亡比 SMR は、最小 1.03 (95% CI 0.91-1.15)、最大 5.88 (95% CI 5.60-6.17)、いくつかの仮説に基づき 1.46 (95% CI 1.32-1.60) - 1.90 (95% CI 1.75-2.07)と推測されることがあきらかとなった。死因は、悪性新生物、間質性肺炎・肺炎を含む呼吸器疾患が多く、脳血管障害・虚血性心疾患がこれらに続いた。死因に関する危険因子は、高齢、身体機能障害度高値、男性、ステロイド使用などであることが明らかとなった。生物学的製剤使用前時期の日本人 RA の生命予後が示された。これら日本人 RA 患者の病態を把握することにより、RA の至適医療を提言していきたい。

A.研究目的

RA の経過は、早期に自然にもしくは治療に良好に反応して寛解する例がある一方、治療抵抗性で早期から日常生活動作(ADL)の制限をきたしたり関節手術が必要となる例があるなど多様であり、かつ一般に RA は生命予後の悪い疾患として知られている。近年の強力な免疫抑制薬や生物学的製剤の導入によりこれらの薬剤を使用できる要件を有した患者においては、短期的には飛躍的に治療が奏功するなど進歩した。しかし、これらの治療法の変遷が日本人 RA の病態や治療の最終アウトカムである生命予後を改善させたかはまだ明らかではない。本研究では、東京女子医科大学で 2000 年より実施している前向きコホート研究 IORRA を用いて、RA 患者の臨床像や生命予後を詳細に検討し、他のコホート研究との比較対照としての要件をそろえ、RA の至適治療を提言することを目的とする。

B.研究方法

対象は東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターにて 2000 年より 6 か月毎に調査を行っている RA 患者の大規模前向き観察コホート IORRA (Institute of Rheumatology, Rheumatoid Arthritis) に参加した RA 患者である。

検討 1. 2008 年 10 月実施の第 17 回 IORRA 調査に参加した 5,201 例のうち、56-65 歳の RA 患者の臨床指標を罹病期間別に検討し、直前の罹病期間を有する患者におけるそれらとの差を比較した (Fisher's exact test, Wilcoxon test)。

検討 2. 発症 1 年未満で 2000 年および 2006 年の IORRA コホートに初回登録された症例群(2000 年群、2006 年群)の 2 年後、および 2000 年群においては 7 年後の背景因子、疾患活動性、身体機能障害度などの変化を LOCF 法を用いて比較検討 (Fisher's exact test, Wilcoxon test)した。

検討 3. IORRA コホートに登録された RA のうち、引き続き IORRA 調査に参加しなかった例に対し郵送調査を行い、現状や新たに生じた合併症の有無、さらには死亡の場合はその死因や時期について本人もしくは家族から情報を得た。死亡に関する危険因子として、年齢、性別、罹病期間、発症年齢、疼痛関節数、腫脹関節数、疼痛 visual analogue scale (VAS)、全般 VAS、Japanese version の Health Assessment Questionnaire (J-HAQ)、C-reactive protein (CRP)、赤沈、rheumatoid factor (RF)、合併症、ステロイド内服の有無と用量、MTX 内服有無と用量等を検討した。

(倫理面への配慮)

IORRA 調査への参加はインフォームドコンセントをおこない、了承署名された症例に対し、調査をおこなっている。これらのデータベースの個人情報は匿名化されて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、これら一連の研究結果は、総合的な内容として6か月毎に更新される IORRA ニュースを通じて、患者様へフィードバックしている。

検討 1. 2008 年 10 月実施の IORRA 調査には、5,201 例の RA 患者が登録された。女性 84.4%、平均年齢 59.6±13.0 歳、発症年齢 46.4±13.6 歳であった。このうち 56-65 歳の RA 患者の患者背景などについて検討した(表 1)。疾患活動性 DAS28 は罹病期間別では差はなかった。身体機能障害度 J-HAQ は罹病期間が 10 年以上、25 年以上となる段階でそれより短い群と比較して悪化がみられた。生活の質 EQ-5D には罹病期間別で悪化は見られなかった。ステロイド服用頻度および量、MTX 服用頻度および量などには、罹病期間による差はなかった。

C.研究結果

Disease duration (years)	<2	2-5	5-10	10-15	15-20	20-25	>25
n	37	193	347	327	230	156	148
Women (%)	89.2	79.8	79.3	85.6	87.0	88.5	90.5
Age (years old)	60.9	60.1	60.5	60.4	60.8	61.0	60.6
BMI	20.9	21.8	21.9	21.3	21.2	21.1	21.1
RF positive (%)	71.4	72.3	76.8	79.5	80.3	89.7	86.3
RF score (IU/ml)	91.4	105.7	132.1	138.7	129.2	146.6	136.7
DAS28	3.4	3.0	3.0	3.3	3.4	3.4	3.5
J-HAQ	0.66	0.43	0.47	0.64*	0.81	0.77	1.13*
EQ-5D	0.77	0.82	0.81	0.79	0.76	0.76	0.73
DMARDs (%)	83.8	95.9	94.2	91.4	88.7	94.9	91.2
Steroid (%)	37.8	39.9	44.1	52.0	59.1	45.5	51.4
Prednisolone (mg/day)	3.6	3.8	4.4	3.9	3.8	3.7	4.5
MTX (%)	48.6	74.6	70.0	69.4	67.8	73.7	71.6
MTX (mg/week)	6.8	8.0*	8.5	7.9	7.6	8.2	7.6
Biologics (%)	0.0	7.8	9.5	5.8	5.7	5.8	10.1
Statine (%)	28.0	11.5	16.1	16.3	12.9	14.1	14.5

表 1. 56-65 歳 RA 患者の利用期間別臨床指標

検討 2. 2000 年時発症 1 年未満で IORRA に登録された 2000 年群 71 例と 2006 年時点で発症 1 年未満の 2006 年群 56 例において、臨床的背景を検討した。両群において初回登録時の DAS28 や J-HAQ には特に差は見られなかったが、両群とも初回に比し 2 年後の DAS28 はそれぞれ 3.9 から 3.5、4.1 から 3.1 と有意に改善(p<0.0)、J-HAQ もそれぞれ 0.62 から 0.49、0.71 から 0.41 と有意に改善(p<0.01)していた。MTX の服用量は 6.0 から 7.2mg/週、5.7 から 8.4mg/週とそれぞれ有意に増加していた。生物学的製剤の使用頻度は発症 2 年後に 2000 年群では 1.4%、2006 年群では 5.4%であった。DAS28 の改善および MTX の服用量の増加は 2006 年群でより顕著であった(DAS28: p<0.05、MTX: p<0.01)。2000 年群においては、7 年後に

MTX の服用量は 2 年後に比し増加したものの、DAS28 や J-HAQ の改善は認められなかった(表 2)。同群の 7 年後の生物学的製剤の使用は 2.8%であった。2000 年群 71 例中、初回登録時既に間質性肺炎 9.9%、高血圧 9.9%、悪性腫瘍 4.2%、虚血性心疾患 2.8%を認めた。7 年間の経過中、5 例が改善のため通院中止、間質性肺炎 1 例、悪性腫瘍(リンパ腫、肺がん、食道がん、甲状腺がん)4 例、脳出血 1 例の新たな罹患があった。細菌性肺炎 2 例、間質性肺炎、悪性腫瘍(食道がん)、脳血管障害(脳出血)、不明(各 1 例)などのため 6 例(女性 3 例、男性 3 例)が死亡した。6 例の死亡例の RA 発症年齢は 59-82 歳(平均 67.3 歳)と全体より 12 歳以上も高齢であった。

表 2. 2000 年発症 RA 患者の背景因子・疾患活動性の推移

survey	initial	2 years	p	7years	p
Women (%)	75.0				
Age (years)	54.7				
BMI	21.8	22.1	0.095	21.7	0.095
DAS28	3.9	3.5	<0.001	3.1	0.215
J-HAQ	0.62	0.41	0.014	0.54	0.383
RF positive (%)	70.1	66.7	0.714	63.0	0.719
RF titer (IU/ml)	110.9	128.3	0.035	147.2	0.642
DMARDs (%)	52.1	70.4	0.038	85.9	0.041
Steroid (%)	35.2	47.9	0.173	42.2	0.613
Prednisolone dose (mg/day)	6.5	5.8	0.304	4.6	0.003
MTX (%)	18.3	40.9	0.005	53.5	0.178
MTX dose(mg/week)	6.0	7.1	<0.001	7.9	0.042
Biologics (%)	0.0	1.4		2.8	1.00

検討 3. 生命予後をみた対象は 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、登録時の平均疾患活動性 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、観察期間中の生物学的製剤使用率は 2.4%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 (95% CI 0.91-1.15)、最大 5.88 (95% CI 5.60-6.17)であった、Kauppiらの郵送調査に返信のなかった症例は 1.65 倍死亡しやすいとの報告[1]に基づき仮説を想定し日本人 RA 患者において SMR は 1.46 (95% CI 1.32-1.60) - 1.90 (95% CI 1.75-2.07)と推測した。登録時の身体機能障害度高不度やステロイド使用が死亡に関する危険因子であった(表 3)。

表 3. 死亡に関する危険因子

Presentation variables	HR	95%CI	p-value	DAS28 remission	HR	95%CI	p-value
Men	4.00	3.03-5.26	<0.001	low	1.33	0.77-2.27	0.3
Age (y)				moderate	1.40	0.87-2.25	0.17
<60	1			high	1.68	0.98-2.88	0.06
60-65	3.14	1.92-5.12	<0.001	RF positive	1.76	1.19-2.60	0.0047
65-70	3.95	2.44-6.38	<0.001	MTX 使用	0.99	0.76-1.28	0.93
70-75	6.14	3.89-9.96	<0.001	投与量			
75-80	9.10	5.75-14.41	<0.001	0< <=8 mg/週	0.98	0.74-1.29	0.88
Disease duration (y)				8 mg/週 <	0.92	0.37-2.24	0.85
<5	1			ブシラミン	0.81	0.60-1.10	0.17
5-10	1.80	0.53-1.19	0.27	スルファサラジン	0.98	0.73-1.31	0.89
10-20	0.81	0.55-1.19	0.29	ステロイド (PSL)	1.60	1.23-2.08	<0.001
J-HAQ				投与量			
0	1			0< <=5 mg	1.43	1.08-1.90	0.013
0-0.25	1.22	0.66-2.25	0.52	5< <=10 mg	1.95	1.37-2.79	<0.001
0.25-1	1.60	0.97-2.64	0.064	10 mg <	2.98	1.62-5.49	0.001
1-1.5	2.34	1.39-3.96	0.0014				
1.5-3	3.35	2.03-5.54	<0.001				

D. 考察

RA は難治性で慢性の炎症性疾患であるが、欧米においては、時代とともに RA が軽症化している可能性が指摘されている[2]。また、集団でみた場合、初期には疾患活動性が高く身体機能障害度も高いが、通常治療を受けた場合、1-2 年後は疾患活動性や身体機能障害度が一旦軽快、しかしその後は個人差が大きくなると報告されている[3]。今回、IORRA コホートにおいて日本人 RA で異なる時代に発症した患者背景をみたところ、2000 年発症群と 2006 年発症群とでは、疾患活動性や身体機能障害度は同程度であった。これは観察した発症時期の差が 5-6 年と短いためと考えられる。しかし、時代が異なっても病初期より 2 年目に一旦疾患活動性や身体機能障害度が改善することが示され、これはこれまでの欧米の報告と同様であった。また、改善の度合いは 2006 年発症群の方が 2000 年発症群より有意に大きかったが、これは MTX の服用量が 2006 年発症群において有意に増加していたこと、また有意ではなかったが生物学的製剤の使用は 2000 年発症群に比し 2006 年発症群での使用の方が多かったことなどが要因としてあげられよう。2000 年発症群においては 7 年後時点での臨床指標は 2 年後と比し大きな改善は見られなかった。したがって、RA においては発症早期に疾患コントロールをおこなう必要性が示唆された。

さらに IORRA コホートを用いて生物学的製剤使用前の RA 患者の SMR は 1.46-1.90 と推測された。これまでの RA 患者の生命予後が悪いことに関しては欧米のエビデンスしかなく、欧米の報告では 1.28-3.00、多くは 1.2-1.7 程度と報告されていた[4]。したがって本研究により日本人 RA 患者の予後は欧米人 RA 患者と同程度に悪いことが判明した。死因については、虚血性心疾患が圧倒的に多い欧米人 RA に比し、日本人 RA では、悪性腫瘍、肺炎特に間質性肺炎が多いことが特徴的であり、死因に人種差が認められた。しかし、悪性腫瘍の中では、肺がん、悪性リンパ腫が多く、直腸結腸がんが少ないことは、欧米と同様であった。また、死亡に関する危険因子としては、身体機能障害度高値、男性、高齢など、欧米と同様の危険因子が抽出された。今後、生物学的製剤の使

用頻度が増えることにより、死亡比が低下するか、どのような死因が減少するかなどを注意深く検討していく必要がある。

日本では死亡小票や保険病名などが一括管理されておらず、患者の生死については今回のような郵送調査などからしか情報を収集できない。真の生命予後の検討を行うには不十分といわざるを得ない。今後、このような研究において、死亡小票や保険病名へのアクセスを可能にさせるシステムなどの構築が望まれる。

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. Uhlig T, et al. Rheumatoid arthritis is milder in the new millennium: health status in patients with rheumatoid arthritis 1994-2004. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008;67:1710-5.
3. Welsing PM, et al. Is the disease course of rheumatoid arthritis becoming milder? Time trends since 1985 in an inception cohort of early rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2005;52:2616-24.
4. Sokka T, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2008;26:S35-61.

E. 結論

生物学的製剤使用前時期の日本人 RA 患者の生命予後は、欧米人 RA の生命予後と同程度に悪いが、死因は欧米と異なり呼吸器疾患が多かったことが示された。RA 治療は早期にコントロールすることが肝要であることも示された。これら日常臨床下における RA の現状を知ることにより、生命予後改善までを見据えた RA の至適医療の提言につなげたい。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1. 論文発表

1. 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.

2. 学会発表

1. 関節リウマチ患者の生命予後 -IORRA における検討 中島亜矢子、井上永介、佐藤恵里、設楽久美、星大介、原まさ子、戸松泰介、鎌谷直之、山中寿 日本リウマチ学会総会・学術集会・抄録集 52 146 頁 Modern Rheumatol 2008;18:S7
2. Mortality of rheumatoid arthritis in Japan based on a large observational cohort IORRA Nakajima A, Inoue E, Singh G, Sato E, Shidara K, Hoshi D, Kiire A, Hara M, Momohara S, Kamatani N, Yamanaka H. 第 72 回アメリカリウマチ学会 Arthritis Rheum 2008;58:S514

3. 関節リウマチの生命予後 中島亜矢子、井上永介、谷口敦夫、桃原茂樹、原まさ子、山中寿 日本リウマチ学会総会・学術集会・抄録集 53 131 頁 Modern Rheumatol 2009;S19:S16
4. 関節リウマチの自然歴—IORRA コホートからの解析— 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 日本リウマチ学会総会・学術集会・抄録集 54 565 頁 Modern Rheumatol 2010;20:S216

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

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 20～22 年度）

（山中 寿）

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sokka T, Kautiainen H, Pincus T, Verstappen SM, Aggarwal A, Alten R, Anderson D, Badsha H, Baecklund E, Belmonte M, Craig-Müller J, da Mota LM, Dimic A, Fathi NA, Ferraccioli G, Fukuda W, Géher P, Gogus F, Hajjaj-Hassouni N, Hamoud H, Haugeberg G, Henrohn D, Horslev-Petersen K, Ionescu R, Karateew D, Kuuse R, Laurindo IM, Lazovskis J, Luukkainen R, Mofti A, Murphy E, Nakajima A, Oyoo O, Pandya SC, Pohl C, Predeteanu D, Rexhepi M, Rexhepi S, Sharma B, Shono E, Sibilia J, Sierakowski S, Skopouli FN, Stropuviene S, Toloza S, Valter I, Woolf A, <u>Yamanaka H</u> : QUEST-RA.	Work disability remains a major problem in rheumatoid arthritis in the 2000s: data from 32 countries in the QUEST-RA study.	Arthritis Res Ther.	12(2)	R42	2010

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, Tao K, Kawaguchi Y, Hara M, Toyama Y, Horiuchi T, Yasutomo K, Hamada D, Yasui N, Inoue H, Itakura M, <u>Yamanaka H</u> , Momohara S.	Association study of TRAF1-C5 polymorphisms with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in Japanese.	Ann Rheum Dis.	69(2)	368-373	2010
Furuya T, Yamagiwa K, Ikai T, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S, <u>Yamanaka H</u> .	Associated factors for falls and fear of falling in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Clin Rheumatol.	28(11)	1325-1330	2009
Kotake S, Nanke Y, Yago T, Kawamoto M, <u>Yamanaka H</u> .	Human osteoclastogenic Tcells and human osteoclastology.	Arthritis Rheum.	60(11)	3158-3163	2009
Kotake S, Nanke Y, Kawamoto M, Yago T, Udagawa N, Ichikawa N, Kobashigawa T, Saito S, Momohara S, Kamatani N, <u>Yamanaka H</u> .	T-cell leukemia translocation-associated gene (TCTA) protein is required for human osteoclastogenesis.	Bone.	45(4)	627-639	2009
Nanke Y, Iwatani M, Kobashigawa T, Yago T, <u>Yamanaka H</u> , Kotake S. Mod Rheumatol.	Radiographic repair in three Japanese patients with rheumatoid arthritis treated with bucillamine.	Mod Rheumatol.	19(6)	681-686	2009
Furuya T, Urano T, Ikari K, Kotake S, Inoue S, Hara M, Momohara S, Kamatani N, <u>Yamanaka H</u> .	A1330V polymorphism of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 gene and self-reported incident fractures in Japanese female patients with rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol.	19(2)	140-146	2009

Iikuni N, Sato E, Hoshi M, Inoue E, Taniguchi A, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, <u>Yamanaka H.</u>	The Influence of Sex on Patients with Rheumatoid Arthritis in a Large Observational Cohort.	J Rheumatol.	36(3)	508-511	2009
<u>Yamanaka H.</u>	A cohort study of clinical care in rheumatoid arthritis: the IORRA study.	JMAJ	52(1)	54-56	2009
Momohara S, Okamoto H, <u>Yamanaka H.</u>	Chondrocyte of rheumatoid arthritis serve as a source of intra-articular acute-phase serum amyloid A protein.	Clin Chim Acta.	398(1-2)	155-156	2008
Momohara S, Inoue E, Ikari K, Tsukahara S, Kawamura K, Toki H, Hara M, Kamatani N, <u>Yamanaka H.</u> , Tomatsu T.	Risk factors for wrist surgery in rheumatoid arthritis.	Clin Rheumatol.	27(11)	1387-1391	2008
Okamoto H, Cujec TP, <u>Yamanaka H.</u> , Kamatani N.	Molecular aspects of rheumatoid arthritis: role of transcription factors.	FEBS J.	275(18)	4463-4470	2008
Kobayashi S, Ikari K, Kaneko H, Kochi Y, Yamamoto K, Shimane K, Nakamura Y, Toyama Y, Mochizuki T, Tsukahara S, Kawaguchi Y, Terai C, Hara M, Tomatsu T, <u>Yamanaka H.</u> , Horiuchi T, Tao K, Yasutomo K, Hamada D, Yasui N, Inoue H, Itakura M, Okamoto H, Kamatani N, Momohara S.	Association of STAT4 with susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in the Japanese population.	Arthritis Rheum.	58(7)	1940-1946	2008

Furuya T, Kotake S, Inoue E, Nanke Y, Yago T, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, <u>Yamanaka H.</u>	Risk factors associated with incident fractures in Japanese men with rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study.	J Bone Miner Metab.	26(5)	499-505	2008
Okamoto H, Hoshi D, Kiire A, <u>Yamanaka H,</u> Kamatani N.	Molecular targets of rheumatoid arthritis.	Inflamm Allergy Drug Targets.	7(1)	53-66	2008

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
北浜真理子、 山中 寿	NSAIDs、アスピリン消化管傷害 —その基礎疾患との関係	坂本長逸	南江堂	116-121
		薬剤性消化管傷害	東京	2009

(田中 良哉)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Iwata S, Saito K, Tokunaga M, Yamaoka K, Nawata M, Yukawa S, Hanami K, Fukuyo S, Miyagawa I, Kubo S, <u>Tanaka Y.</u>	Phenotypic changes of lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus who are in longterm remission after B cell depletion therapy with rtuximab.	J Rheumatol.		in press	
Sawamukai N, Yukawa s, Saito K, Nakayamada S, Kambayashi T, <u>Tanaka Y.</u>	Mast cell-derived tryptase inhibits apoptosis of human rheumatoid synovial fibroblasts via rho-mediated signaling.	Arthritis Rheum.	62	952-959	2010
<u>Tanaka Y.</u> , Takeuchi T, Mimori T, Saito K, Nawata M, Kameda H, Nojima T, Miyasaka N, Koike T.	Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis, RRR (remission induction by remicade in RA) study.	Ann Rheum Dis.	69	1286-1291	2010
Iwata S, Saito K, Yamaoka K, Tsujimura S, Nawata M, Suzuki K, Hanami K, <u>Tanaka Y.</u>	Effects of anti-TNF- α antibody infliximab in refractory entero-Behçet's disease.	Rheumatology	48	1012-1013	2009

Nakayamada S, Fujimoto T, Nonomura A, Saito K, Nakamura S, <u>Tanaka Y.</u>	Usefulness of initial histological features for stratifying Sjogren's syndrome responders to mizoribine therapy.	Rheumatology	48	1279-82	2009
Takeuchi T, Tatsuki T, Nogami N, Ishiguro N, <u>Tanaka Y.</u> , Yamanaka H, Harigai M, Ryu J, Inoue K, Kondo H, Inokuma S, Kamatani N, Ochi T, Koike T.	Post-marketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5,000 Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Ann Rheum Dis.	67	189-195	2008
Tsujimura S, Saito K, Nawata M, Nakayamada S, <u>Tanaka Y.</u>	Overcoming drug resistance induced by P-glycoprotein on lymphocytes in patients with refractory rheumatoid arthritis.	Ann Rheum Dis.	67	380-388	2008
Tanikawa R, Okada Y, Nakano K, Tanikawa T, Hirashima M, Yamauchi A, Hosokawa R, <u>Tanaka Y.</u>	Interaction of galectin-9 with lipid rafts induces osteoblast proliferation through the c-Src/ERK signaling pathway.	J Bone Miner Res.	23	278-286	2008

(福田 互)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ushigome E, Fukui M, Sakabe K, Tanaka M, Inada S, Omoto A, Oda Y, Tanaka T, <u>Fukuda W.</u> , Atsuta H, Ohnishi M, Mogami S, Kitagawa 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.		in press	
Tulliki Sokka, Hannu Kautiainen, Theodore Pincus, Suzanne MM Verstappen, <u>Fukuda W</u> 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	12(2)	R42	2010

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, <u>QUEST-RA</u>	Gender, body mass index and rheumatoid arthritis disease activity: results from the QUEST-RA study.	Clin Exp Rheumatol.	28(4)	454-61	2010
<u>Wataru Fukuda</u> , 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.	20(5)	439-43	2010
福田 互、柳田国雄、 井上 衛、坪内 康則、 河野 正孝、川人 豊、 吉川敏一	Methotrexate が効果不十分な関節リ ウマチ症例に対する mizoribine の高 用量間欠追加投与の臨床的有用性 —連日投与方法との比較検討—	臨床リウマチ	21	123-128	2009

(箕田 清次)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nagashima, T., Iwamoto, M., <u>Minota, S.</u>	Antisynthetase syndrome associated with long-standing rheumatoid arthritis.	Rheumatol Int.		in press	
Iwamoto, M., <u>Minota, S.</u>	Successful treatment with very low-dose etanercept in a patient with etanercept-induced liver dysfunction.	Rheumatol Int.		in press	
Iwamoto, M., Honma, S., Asano, Y., <u>Minota, S.</u>	Effective and safe administration of tocilizumab to a patient with rheumatoid arthritis on haemodialysis	Rheumatol Int.		in press	

Matsuyama, Y., Okazaki, H., Tamemoto, H., Kimura, H., Kamata, Y., Nagatani, K., Nagashima, T., Hayakawa, M., Iwamoto, M., Yoshio, T., Tominaga, S., <u>Minota, S.</u>	Increased levels of interleukin 33 in sera and synovial fluid from patients with active rheumatoid arthritis.	J Rheumatol.	37	18-25	2010
Nagashima, T., <u>Minota, S.</u>	Tocilizumab for rheumatoid arthritis with chronic hepatitis B virus infection without antiviral therapy.	J Rheumatol.	37	1066	2010
Onishi, S., Yoshio, T., Nagashima, T., <u>Minota, S.</u>	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.	20	528-530	2010
Komano, Y., Harigai, M., Koike, R., Sugiyama, H., Ogawa, J., Saito, K., Sekiguchi, N., Inno, M., Onishi, I., Ohashi, H., Amamoto, F., Miyata, M., Ohtsubo, H., Hiramatsu, K., Iwamoto, M., <u>Minota, S.</u> , Matsuoka, N., Kageyama, G., Imaizumi, K., Tokuda, H., Okochi, Y., Kudo, K., Tanaka, Y., Takeuchi, T., Miyasaka, N.	Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: a retrospective review and case-control study of 21 patients.	Arthritis Rheum.	61(3)	305-312	2009
Aoki, Y., Iwamoto, M., Kamata, Y., Nagashima, T., Yoshio, T., Okazaki, H., <u>Minota, S.</u>	Prognostic indicators related to death in patients with pneumocystis pneumonia associated with collagen vascular diseases.	Rheumatol Int.	29	1327-1330	2009
Nagashima, T., <u>Minota, S.</u>	Increased adiponectin levels in women with rheumatoid arthritis after etanercept treatment.	J Rheumatol.	36	1347	2009

Kamata, Y., Iwamoto, M., Aoki Y., Kishaba, Y., Nagashima, T., Nara, H., Kamimura, T., Tanaka, A., Yoshio, T., Okazaki, H., <u>Minota, S.</u>	Massive intractable pericardial effusion in a patient with systemic lupus erythematosus treated successfully with pericardial fenestration alone.	Lupus	17	1033-1035	2008
Nagashima, T., Aoki, Y., Onishi, S., Iwamoto, M., Okazaki, H., <u>Minota, S.</u>	Steroid-refractory severe hepatic failure in adult onset Still's disease responding to cyclosporine.	Clin Rheumatol.	27	1451-1453	2008
Nagashima, T., Matsumoto, K., Yamamoto, R., Iwamoto, M., <u>Minota, S.</u>	Polyarthritis induced by nonepisodic angioedema associated with eosinophilia.	Rheumatol Int.	28	1065-1066	2008

(石黒 直樹)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版 年
Kanayama Y, Kojima T, Hirano Y, Shioura T, Hayashi M, Funahashi K, <u>Ishiguro N.</u>	Radiographic progression of cervical lesions in patients with rheumatoid arthritis receiving infliximab treatment.	Mod Rheumatol.	20(3)	273-279	2010
Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y, Shioura T, Hayashi M, Kida D, Kaneko A, Eto Y, <u>Ishiguro N.</u>	Influences of anti-tumour necrosis factor agents on postoperative recovery in patients with rheumatoid arthritis.	Clin Rheumatol.	29(5)	495-500	2010
Hayashi M, Kadomatsu K, <u>Ishiguro N.</u>	Keratan sulfate suppresses cartilage damage and ameliorates inflammation in an experimental mice arthritis model.	Biochem Biophys Res Commun.	401(3)	463-468	2010
Kanayama Y, Kojima T, Hirano Y, Shioura T, Hayashi M, Funahashi K, <u>Ishiguro N.</u>	Radiographic progression of cervical lesions in patients with rheumatoid arthritis receiving infliximab treatment.	Mod Rheumatol.	20(3)	273-279	2010

石黒直樹	【関節リウマチ(第2版) 寛解を目指す治療の新時代】 関節リウマチの成因と病態生理 概論的事項 関節の構造と機能	日本臨床	68 (増刊号 5)	35-39	2010
石黒直樹	特集：変形性関節症・脊椎症-診断と治療の最前線- 各論 8.変形性膝関節症の治療：関節内注射（ヒアルロン酸,ステロイド）の有効性と使い方	Geriatric Medicine (老年医学)	48(3)	355-359	2010
石黒直樹, 本荘 茂, 金子敦史, 櫻井武男, 山崎 秀, 神戸克明, 近藤正一, 四宮文男, 田中 浩, 北村公一, 小池達也, 桃原茂樹	整形外科医のためのインフリキシマブ安全使用のマニュアル	日本関節病学会誌	29(1)	1-17	2010
石黒直樹	特集：関節リウマチの画像診断 単純X線所見を用いた関節リウマチの評価法と治療による関節破壊の抑制効果判定-modified Sharp scoreを用いた評価法-	Orthopaedics.	23(6)	19-24	2010
石黒直樹	単純X線所見を用いた関節リウマチ関節破壊の評価方法	医学のあゆみ	234(1)	54-59	2010
石黒直樹	【関節リウマチの治療 ベーシックな治療薬と最新薬のハーモニー】 使い方の実際 最新の薬物治療で手術は減ったのか?	Modern Physician.	30(8)	1097-1101	2010
小嶋俊久	さらに先へ ーリウマチの苦痛を除くためにー	分子リウマチ治療	3	43	2010
Urakawa H, Nishida Y, Nakashima H, Shimoyama Y, Nakamura S, <u>Ishiguro N.</u>	Prognostic value of indoleamine 2,3-dioxygenase expression in high grade osteosarcoma.	Clin Exp Metastasis.	26(8)	1005-1012	2009
Shimpo H, Sakai T, Kondo S, Mishima S, Yoda M, Hiraiwa H, <u>Ishiguro N.</u>	Regulation of prostaglandin E(2) synthesis in cells derived from chondrocytes of patients with osteoarthritis.	J Orthop Sci.	214 (5)	611-617	2009