

## 関節リウマチ臨床疫学データベース構築に関する研究

分科会長・研究分担者	針谷 正祥	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座 教授
研究分担者	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 教授
研究分担者	川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座 教授
研究分担者	金子 祐子	慶応義塾大学医学部リウマチ内科 助教
研究分担者	松井 利浩	国立病院機構相模原病院リウマチ科 医長

**研究要旨：**国際標準レベルの関節リウマチ（RA）診療という視点から、我が国における RA 診療の現状と問題点を臨床疫学的手法により明らかにすることを本分科会における研究全体の主目的とし、RA における合併症に関する研究、中・高疾患活動性 RA 患者における「目標達成に向けた治療」に関する臨床疫学的研究（T2T 疫学研究）、活動性早期 RA 患者における MTX をアンカードラッグとする計画的強化治療の有効性と安全性に関するランダム化並行群間比較試験（活動性早期 RA 強化治療試験）の 3 つの研究を実施した。RA における合併症に関する研究として実施した大規模保険データベースを用いた RA の合併症研究から、これまで全国規模の系統的データが存在しなかった我が国の RA 患者の合併症の実態が明らかとなり、RA 群の虚血性心疾患、脳梗塞、高血圧性疾患、高脂血症、糖尿病、骨粗鬆症の有病率は非 RA 対照群よりも有意に高いことが示された。また、RA の合併症に関する国際共同研究として実施した COMORA 試験からは、我が国の RA の合併症有病率を諸外国と比較することが可能になった。T2T 疫学研究では、48 週まで追跡可能であった 202 例の中・高疾患活動性 RA 患者について中間解析を行った。抗リウマチ薬による治療開始から 24 週後で寛解 37%、低疾患活動性 42%、48 週後ではそれぞれ 48%、37%で、48 週後では全体の 85%が低疾患活動性以下と良好な治療成績が得られた。85%が T2T のアルゴリズムに従って治療を受けており、T2T 治療戦略が我が国でも実施可能であり、海外と同様な有用性を期待できることが示された。活動性早期 RA 強化治療試験は、国際標準の MTX 使用方法である急速増量法をベースにした治療戦略の有用性を検討する我が国で初めての臨床試験である。H26 年 1 月までに各施設より計 114 例が登録され、24 週後までのデータ入力完了している 44 例の中間解析を行った。強化治療群 21 例中、MTX 不耐であった患者はいなかった。8 週までに MTX 目標到達量である 0.25mg/週に到達した症例は 20/21 例（95.2%）であり、MTX 最大到達量に達した症例は 17/21 例（81.0%）であった。12 週時点で SDAI 寛解を達成した症例は強化治療群 4 例（19.0%）、通常治療群 0 例であり、強化治療群で有意に SDAI 寛解達成率が高かった（ $P=0.03$ ）。一方、24 週時点での SDAI 寛解率は強化治療群 10 例（47.6%）、通常治療群 8 例（34.8%）であり、強化治療群で寛解率が高い傾向にあるものの、有意差はなかった。これらの臨床試験を完遂・解析し、我が国における RA 診療の現状と問題点を明らかにし、診療ガイドラインの普及・改訂などの方策を進める必要がある。

### A. 研究目的

我が国における関節リウマチ（RA）治療の標準化を達成するためには、RA に関する臨床疫学データが必要不可欠であるにも関わらず、定点観測としてはわずかに平成 20 年に RA 全国定点観測調査結果報告（研究代表者山本一彦）が行われたのみである。国際標準レベルの RA 診療という視点から、我が国における RA 診療の現状と問題点を臨床疫学的手法により明らかにすることを本分科会にお

ける研究全体の主目的とし、RA における合併症に関する研究、中・高疾患活動性 RA 患者における「目標達成に向けた治療」に関する臨床疫学的研究（T2T 疫学研究）、活動性早期 RA 患者における MTX をアンカードラッグとする計画的強化治療の有効性と安全性に関するランダム化並行群間比較試験（活動性早期 RA 強化治療試験）の 3 つの研究を実施した。これらの研究の進捗状況を表 1 に示す。

これら 3 つの研究は、罹病期間、疾患活動性などが異

なる複数の患者集団を対象とする臨床疫学研究である。これらの結果を統合することにより我が国の RA 診療の全体像を把握し、RA 診療拠点病院を中心とする新診療ガイドラインに基づく標準的診療を普及させるという本研究班の目標を達成するための基礎的なデータを提供することを、本分科会における研究全体の副次的な目的とした。

## B. 研究方法

### 1) RA における合併症に関する研究

(ア) 大規模保険データベースを用いた RA の合併症研究  
Japan Medical Data Center (JMDC) Claims Data の入院外、入院、調剤レセプトを用いた。2011 年 6 月から 2012 年 5 月に継続して健康保険組合への在籍が確認できた被登録者のうち、同期間中に RA の診断名 (ICD10 コード: M05, M060, M062, M063, M068, M069) が 2 回以上、2 ヶ月以上の間隔を置いて付与された 18 歳以上の被登録者を RA 患者とした。非 RA 対照者は、同期間中に継続して健康保険組合への在籍が確認できた被登録者のうち、同期間中に RA の診断名が一度も付与されなかった被登録者の中から RA 患者 1 例に対し、年齢 (±5 才)、性別、合併症の調査期間でマッチングした 10 例とした。合併症の調査期間は最大 12 ヶ月間とし、調査開始年月は、同期間中に初めて RA 診断名が付与された年月 (flag month) の 6 ヶ月前とし、調査終了年月は、flag month から 5 ヶ月後までとした。調査対象期間内に一度でも各合併症 (虚血性心疾患 [狭心症 [ICD10 コード: I20] または急性心筋梗塞 [ICD10 コード: I21] またはその他の慢性虚血性心疾患 [ICD10 コード: I25]]、脳梗塞 [ICD10 コード: I63]、高血圧性疾患 [ICD10 コード: I10-15]、高脂血症 [ICD10 コード: E78]、糖尿病 [ICD10 コード: E10-14]、骨粗鬆症 [ICD10 コード: M80-81]) の診断名が付与されかつ当該合併症の治療薬が一度でも処方された場合に当該合併症を有すると定義した。各合併症の治療薬は研究開始時に定義した。群間の有病率の比較には、二乗検定を、オッズ比の比較には Bleslow-test を、虚血性心疾患、脳梗塞、糖尿病、骨粗鬆症の非 RA 症例に対する RA 症例の調整済みオッズ比の算出にはロジスティック回帰分析を用いた。

(イ) Evaluation of co-morbidities in rheumatoid

arthritis: the COMORA study (COMORA 試験)

COMORA 試験は国際的な実施責任者を Maxime Dougados 博士 (フランス) とし、日本を含め世界 17 か国、各国 200 人以上の RA 患者を対象に、全例で同一の調査項目を収集し電子症例報告書に入力した。国内では、東京医科歯科大学に本部を置き、表 2 の 8 施設で実施し、対象患者数は各施設 25 人、計 200 人と設定した。

外来通院中の 1987 年 ACR 分類基準を満たす RA 患者を対象として調査を行った。同意を取得後、患者へのインタビュー形式で以下の項目を調査した: 人口統計学的項目 (年齢、生年月日、性別、体重、身長、喫煙状態、飲酒、教育、婚姻)、合併症に関する項目 (循環器疾患・脂質異常・感染症とワクチン接種・悪性腫瘍・骨粗鬆症・消化器疾患・精神神経疾患・慢性呼吸器疾患およびそれらに関する検査結果など)、RA に関する項目 (罹患年数、罹患関節、活動性、関節外症状、手術歴、治療歴、現在の治療薬剤、患者による RA の評価、労働状況、身体機能など)、国内全ての研究共同施設でのデータを本部で回収した後、データベースに入力した。

研究データの集計はフランスで実施され、2011 年から 2013 年の欧州リウマチ会議、米国リウマチ学会の際に検討会が開催され、集計結果に関する議論が行われた。

### 2) T2T 疫学研究

本研究の本部を東京医科歯科大学薬害監視学講座内に設置し、本分科会の研究分担者・研究協力者らの所属する表 2 の 24 施設で実施し、目標症例数を 311 例と設定した。

本研究では、米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会新分類基準を満たす中等度疾患活動性以上 (SDAI > 11 または CDAI > 10) の RA 患者、RA による (主治医判断による) 腫脹関節数 2 個以上、かつ圧痛関節数 2 個以上を有する患者、成人かつ本研究への参加に関する同意を文書にて得られる患者、生物学的製剤を未使用の RA 患者、登録時に抗リウマチ薬を開始・変更・追加する患者、定期的な外来通院が可能な患者を対象とする。本研究では T2T の治療アルゴリズムに沿って 3 か月毎に治療の有効性を評価し、治療を見直す。3 か月毎に臨床的疾患活動性を、6 か月ごとに身体機能 (Health Assessment Questionnaire, HAQ)、EQ5D および手足のレントゲン画像を評価する。主要評価項目は、試験開始

時と比較した 72 週後の HAQ 等の評価による機能的予後および vdH-modified Total Sharp Score (vdH-mTSS) での画像的予後の規定因子である。因子の同定は多変量解析により実施する。副次的評価項目は寛解、低疾患活動性の日常臨床における達成率、T2T の実施率、T2T 実施の障害要因などである。

### 3) 活動性早期 RA 強化治療試験

本研究は、“MTX による強化治療群”と“従来治療群”への動的割り付けを行う多施設共同ランダム化群間並行比較オープン試験である。東京医科歯科大学薬害監視学講座に研究本部を設置し、表 2 の 24 施設にて平成 24 年 5 月より実施中である。昨年度報告書に記載した例数設計に基づき、各群 120 症例、計 240 症例を目標に設定した。本研究の患者選択基準は、以下のとおりである。

関節炎症状発現から 2 年以内の米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会新分類基準を満たす早期 RA 患者、SDAI>11、成人(20 歳以上、70 歳以下)かつ研究参加の文書同意が得られる患者、生物学的製剤・MTX およびタクロリムスの使用歴がない患者、MTX 使用可能、

登録前 4 週間以内に新たな疾患修飾性抗リウマチ薬を開始されていない患者、登録前 4 週間以内に副腎皮質ステロイドの静脈内投与・関節内投与を受けていない患者、RA による(主治医判断)腫脹関節数 4 以上(66 関節評価)、圧痛関節数 4 以上(68 関節評価)の患者、つぎのいずれか 1 項目以上を満たす患者、(i)施設の検査でリウマトイド因子または抗 CCP 抗体陽性、(ii)レントゲン上 RA に典型的な骨びらんの存在、(iii)CRP 0.8 mg/dL 以上(登録時または登録前 14 日以内)、MTX の積極的な増量が安全に実施できるように配慮し、除外基準を定めた。

上記選択基準を満たす患者に対し倫理審査委員会で承認された同意説明文書を用いて文書同意取得後に登録時データとして患者背景等のデータを収集し web 上にて症例登録を行う。その際に血清 CRP 値を層別因子として“MTX を中心とする計画的強化治療群”および“通常治療群”にランダムに割り付けられる。担当医師は割り付け群の治療計画に従って 24 週間治療を行い、その後 72 週までの間は医師の判断により治療を行う。この間、来院日毎に RA に関するデータを収集し、EDC シス

テムに入力を行う。データが集まり次第、本部で解析を行う予定である。

主要評価項目は、24 週の臨床的寛解達成率 (SDAI, Boolean index)、副次的評価項目は、48, 72 週の臨床的寛解達成率、24, 48, 72 週の低疾患活動性達成率 (SDAI, CDAI) などの臨床的指標、24, 48, 72 週の vdH-modified Total Sharp Score 等の画像的指標、24, 48, 72 週の EQ-5D、Health Assessment Questionnaire (HAQ) 等の身体機能的指標、両群の安全性、臨床的寛解、機能的寛解、身体機能の正常化に寄与する因子等である。

### (倫理面への配慮)

本分科会で実施した全ての臨床研究は、ヘルシンキ宣言、疫学研究倫理指針、臨床研究倫理指針を遵守し、各実施施設における倫理審査委員会等の審査・承認を経て実施した。COMORA 試験、T2T 疫学研究、活動性早期 RA 強化治療試験では、各施設の倫理審査委員会が承認した方法で、患者同意を取得した。

## C. 研究結果

### 1) RA における合併症に関する研究

#### (ア) 大規模保険データベースを用いた RA の合併症研究

Japan Medical Data Center Claims data を用いて、研究方法に記載した方法で 2762 人(男 716 人、女 2046 人)の RA 患者を同定した。非 RA 対照者として、RA 患者に対し、年齢(±5 才)、性別、合併症の調査期間でマッチングした 27620 名をランダムに選択した。解析対象者の平均年齢は RA 群で 50.4 ± 11.3 歳、非 RA 群で 50.0 ± 11.1 歳、60 歳以上の割合はそれぞれ 20.6%、23.2%だった。女性の割合は両群共に 74.1%だった。虚血性心疾患、脳梗塞、高血圧性疾患、高脂血症、糖尿病、骨粗鬆症の有病率と非 RA 群に対する RA 群の未調整オッズ比を表 3 に示す。解析したすべての合併症の有病率は、非 RA 群よりも RA 群で有意に高値であった。また、男女別で RA 群と非 RA 群で合併症の有病率を比較したところ、解析した全ての合併症の有病率は男女共に RA 群で有意に高かった。

次に、男女各々、60 歳未満、60 歳以上において、各合併症の有病率を二乗検定を用いて RA 群と非 RA 群で比較した。男性の 60 歳未満では、解析した全ての合併症の有病率は RA 患者で有意に高値であった。一方、男性 60 才以上では

脳梗塞以外の合併症において非RA群と比較してRA群で有意に有病率が高かった。さらに、各合併症において非RA群に対するRA群の未調整オッズ比を、60歳以上と60歳未満でBreslow-testを用いて比較した。虚血性心疾患 ( $p=0.005$ )、脳梗塞 ( $p=0.005$ )、高血圧性疾患 ( $p=0.024$ ) において60歳以上と比較して60歳未満で有意にオッズ比が高く、高脂血症 ( $p=0.703$ )、糖尿病 ( $p=0.871$ )、骨粗鬆症 ( $p=0.080$ ) では60歳未満と60歳以上でオッズ比に有意差は認められなかった。

女性の60歳未満において、解析した全ての合併症の有病率は、RA患者で有意に高値であった。女性60歳以上においても、解析した全ての合併症の有病率は、RA患者で有意に高値であった。さらに、各合併症において非RA群に対するRA群の未調整オッズ比を、60歳以上と60歳未満でBreslow-testを用いて比較した。高脂血症 ( $p<0.001$ )、糖尿病 ( $p=0.025$ )、骨粗鬆症 ( $p<0.001$ ) において60歳以上よりも60歳未満で有意にオッズ比が高く、虚血性心疾患 ( $p=0.055$ )、脳梗塞 ( $p=0.057$ )、高血圧性疾患 ( $p=0.229$ ) では60歳未満と60歳以上でオッズ比に有意差は認められなかった。

RAと合併症の関連性を明らかにするため、各合併症の非RA症例に対するRA症例の調整済みオッズ比を、ロジスティック回帰分析を用いて算出した(表4)。背景因子による調整後のオッズ比はいずれの合併症においても有意に高く、RAと各合併症の有意な関連性が示された。

#### (イ) COMORA 試験

我が国からは計207例、17か国から合計4586例のRA患者が登録され、このうちの3920例が解析された。平均年齢56+/-13歳、平均罹病期間9.6+/-8.7年、女性82%、登録時の平均DAS28-ESR 3.7+/-1.6、平均HAQ 1.0+/-1.7、現在または過去のMTX使用率88.6%、現在または過去の生物学的製剤使用率38.9%であった。

既往または合併症のうち高頻度な疾患は、うつ病(15.0%)、消化性潰瘍(10.8%)、気管支喘息(6.6%)、心血管障害(6.0%)、基底細胞癌を除く固形癌(4.5%)、慢性閉塞性肺疾患(3.5%)であった。高血圧が40.4%に、高コレステロール血症が31.7%に認められた(図1)。

毎年の心血管障害のリスク評価率は59.4%、調査前年の歯科検診・受診率は42.3%、調査前年のインフルエンザワクチン接種率は25.3%、過去5年間の肺炎球菌ワク

チンの接種率は17.2%であった。ガイドラインに沿った悪性腫瘍スクリーニング実施率は、皮膚癌23.9%、大腸癌26.7%、前立腺癌38.2%、乳癌51.5%、子宮癌59.3%であった。骨密度の測定率は58.2%であった。COMORA研究によって、RA患者は高い既往・合併症率を有し、心血管リスク因子を高率に保有することが明らかとなった。

#### 2) T2T 疫学研究

平成25年8月末の登録終了までに318例が登録され、10例が除外となった。登録時背景の得られている282例[男66例:女216例;年齢は61.0+/-13.9(平均+/-SD)]について登録時のデータを集計した。罹病期間は4.5+/-7.9年で、2年未満が61%、2年以上10年未満が23%、10年以上が16%を占めた。登録時の疾患活動性はSimplified Disease Activity Index (SDAI) 27.7+/-14.0、Clinical Disease Activity Index (CDAI) 25.4+/-12.7、DAS28-ESR 5.4+/-1.2、DAS28-CRP 4.7+/-1.1であった。登録時のHAQは1.2+/-0.8、EQ-5D効用値は0.62+/-0.15であった。

中間解析として、平成24年8月までに登録され、48週まで追跡可能であった202例について登録前後治療内容、48週までの疾患活動性、機能予後を集計した。登録時開始薬のうち、synthetic DMARDではメソトレキセート(MTX)が108例と最も多かった。生物学的製剤が開始された73例の内訳はインフリキシマブ27例、エタネルセプト9例、アダリムマブ2例、ゴリムマブ6例、トシリズマブ21例、アバタセプト8例であった。

SDAIの経過は24週で寛解が37%、低疾患活動性が42%、48週ではそれぞれ48%、37%であった。48週では全体の85%が低疾患活動性以下であった(欠損値はLOCF法により補完)。HAQについても、経過とともに改善が見られた(図2)。

T2T実施状況について、24週までの期間で「12週で寛解達成」、「12週で寛解非達成だが治療を見直した」、「12週で寛解非達成だが寛解と予測した」、「低疾患活動性を治療目標として許容した」をT2T実施とした場合、それぞれ21%、33%、24%、7%であり、計85%がT2Tのアルゴリズムに従っていた。T2Tに従わなかった理由として、「他に治療がない」1例、「経済的理由」3例、「患者の同意が得られない」5例、「その他の理由」15例であ

った。「その他の理由」のうち7例が有害事象に関連したものであった。

24週時点でのvdH-mTSSを評価できた191例の検討では、31例(16%)でsmallest detectable change(SDC)である1.54以上の増加がみられた。同様に48週時点での183例の検討では、49例(27%)でSDCである2.28を超える増加がみられた。

### 3) 活動性早期RA強化治療試験

平成26年1月現在、各施設より計114例(強化治療群57例、通常治療群57例)のRA患者が登録された。平成25年10月31日時点で全ての患者背景情報が固定されている計77症例[男17例;女60例;年齢52.7+/-12.6(平均+/-SD)]の平均RA罹患期間は3.4ヵ月+/-2.7ヵ月、Steinbrockerによる機能分類は、Classが31例(40%)、Classが45例(58%)、Classが1例(1.3%)、病期分類はStageが59例(77%)、が18例(23%)であった。登録時の疾患活動性は、Disease Activity Score 28-CRP(DAS28-CRP)4.6+/-1.1、DAS28-ESR5.3+/-1.1、SDAI27.5+/-12.8であった。登録時のHAQ、EQ-5D効用値はそれぞれ0.85+/-0.71、0.65+/-0.14であった。いずれの項目も有意差はみられなかった。

次に、平成25年10月31日時点で24週間までのデータ入力が完了している44例(強化治療群:21例、通常治療群:23例)について、強化治療の実施状況、疾患活動性の推移、有害事象の発現について検討した。強化治療群21例中、MTX不耐であった患者はいなかった。8週までにMTX目標到達量である0.25mg/週に到達した症例は20/21例(95.2%)であり、MTX最大到達量に達した症例は17/21例(81.0%)であった。最大投与量未到達であった症例は4例であり、未到達理由は、肝障害:3例、嘔気:1例であった。12週時点でSDAI寛解を達成した症例は強化治療群:4例(19.0%)、通常治療群:0例であり、強化治療群で有意にSDAI寛解達成率が高かった(P=0.03)。一方、24週時点でのSDAI寛解率は強化治療群:10例(47.6%)、通常治療群8例(34.8%)であり、強化治療群で寛解率が高い傾向にあるものの、有意差はなかった。有害事象の発現については、強化治療群:10件、8/21例(38.1%)、通常治療群:11件、10/23例(43.5%)であり、有意差はなかった。いずれの群も

肝障害が最も多い有害事象であった。

## D. 考察

我が国におけるRA診療の現状と問題点を臨床疫学的手法により明らかにすることを主目的として、RAにおける合併症に関する研究、T2T疫学研究、活動性早期RA強化治療試験の3つの研究を立案・実施した。

RAにおける合併症に関する研究として実施した大規模保険データベースを用いたRAの合併症研究およびCOMORA試験から、これまで全国規模の系統的なデータが存在しなかった我が国のRA患者の合併症の実態が明らかとなった。心血管系疾患や骨粗鬆症の罹患率とそのリスク因子に関する研究は、これまで欧米諸国から主に報告されてきた。Japan Medical Data Center Claims dataの解析結果は、RA患者の心血管系疾患などの合併症の有病率を非RA対照者と比較検討したアジアで初めての報告である。また、国際的な視点からRA患者の合併症の有病率を5大陸・17か国間で比較したCOMORA研究成果は今後のRA合併症研究のマイルストーンとなると考えられる。

T2TはRA治療の基本的な治療戦略として現在国際的に広く受け入れられているが、我が国においてこれを支持するエビデンスは殆ど皆無である。T2T疫学研究の中間解析において、疾患活動性制御、HAQ改善、関節破壊進行抑制のいずれにおいても、オランダの先行研究結果に匹敵する結果が得られたことは特筆すべき事項である。本研究は、T2Tの日本人RA患者における有用性と阻害要因を示した最初の研究成果である。

RAに対するMTXの承認用量上限が2011年2月に従来の8mg/週から16mg/週に引き上げられ、国内のRA治療環境は大きく変化した。活動性早期RA強化治療試験は、国際標準のMTX使用方法である急速増量法をベースにした治療戦略の有用性を検討する我が国で初めての臨床試験である。MTXの急速増量法の有用性に関する直接的なエビデンスは海外でも少なく、CAMERA研究でMTXを中心とした集中的治療の有用性が報告されているに過ぎない。患者登録と追跡を継続し、我が国におけるMTXの標準的な使用方法を確立することを目指していきたい。

## E. 結論

本分科会では3年間の研究期間中に3つの研究を立案・実施し、我が国のRA患者に関する臨床疫学データベースを構築した。

RAにおける合併症に関する研究から明らかになったように、RAと虚血性心疾患、脳梗塞、糖尿病、骨粗鬆症には有意な関連性が認められる一方で、RA患者の合併症マネジメントは、我が国においても海外においても不十分であった。また、T2T疫学研究、活動性早期RA強化治療試験の中間解析結果によって、T2T戦略、MTX急速増量法を中心とした治療戦略の有用性を支持する結果が得られ、今後もこれらの試験を継続し、最終解析を行う予定である。

上記の結果を踏まえ、我が国におけるRA診療の現状と問題点を明らかにし、診療ガイドラインの普及・改訂などの方策を進める必要がある。

## F. 健康危険情報

特記事項なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(1) Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, Casado G, Detert J, El-Zorkany B, Emery P, Hajjaj-Hassouni N, Harigai M, Luo SF, Kurucz R, Maciel G, Mola EM, Montecucco CM, McInnes I, Radner H, Smolen JS, Song YW, Vonkeman HE, Winthrop K, Kay J. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*.2014;73

(1):62-8

(2) Cho SK, Sakai R, Nanki T, Koike R, Watanabe K, Yamazaki H, Nagasawa H, Tanaka Y, Nakajima A, Yasuda S, Ihata A, Ezawa K, Won S, Choi CB, Sung YK, Kim TH, Jun JB, Yoo DH, Miyasaka N, Bae SC, Harigai M for the RESEARCH investigators and the REAL Study Group. A comparison of incidence and risk factors for serious adverse events in rheumatoid arthritis patients with etanercept or adalimumab in Korea and Japan. *Mod Rheumatol*. 2013 [Epub ahead of print]

## 2. 学会発表

(1) Sakai R, Cho SK, Harigai M, et al. The benefit-risk balance of treatment with tumor necrosis factor inhibitors has been improved with the change of time: a report from the REAL database. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) 2013. Madrid, Spain.

(2) 山崎隼人、酒井良子、小池竜司、田中みち、南木敏宏、渡部香織、宮坂信之、針谷正祥 膠原病における免疫抑制療法下の肺感染症に関する前向き研究(PREVENT 研究) 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会2013.京都

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

表1 研究の進捗状況

	RAIにおける合併症に関する研究		T2T疫学研究	活動性早期RA強化治療試験
	COMORA試験	JMDC		
23年度	研究計画作成 倫理審査 国内参加施設 データ収集・解析		研究計画作成 倫理審査 Web作成 症例登録開始	研究計画作成 倫理審査 Web作成 症例登録開始
24年度	海外参加施設 データ収集	研究計画作成 倫理審査 合併症の探索 的解析	症例登録	症例登録
25年度	海外参加施設 データ解析・論文 発表	合併症の症 例・対照研究	中間解析	H25.10 LPO (P/E)中間解析
26年度 以降		論文発表	H26.11 LPO 最終解析	H27.10 LPO 最終解析

LPO=Last Patient Out, P/E=Primary Endpoint

表2 参加施設一覧

代表者氏名	所属機関名	COMORA	T2T	早期RA強化治療試験
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			
金子 祐子	慶應義塾大学医学部リウマチ内科			
川上 純	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座			
松井 利浩	国立病院機構相模原病院リウマチ科			
渥美 達也	北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野			
伊藤 聡	新潟県立リウマチセンターリウマチ科			
猪尾 昌之	宇多津浜クリニック			
岩橋 充啓	東広島記念病院リウマチ膠原病センター			
太田 修二	おあしす内科リウマチ科クリニック			
奥田 恭章	道後温泉病院リウマチセンター内科			
金子 佳代子	草加市立病院膠原病内科			
齋藤 和義	産業医科大学医学部第1内科学講座			
酒井 良子	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座			
杉原 毅彦	東京都健康長寿医療センター膠原病リウマチ科			
田村 直人	順天堂大学医学部膠原病内科			
土橋 浩章	香川大学医学部内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科			
長坂 憲治	青梅市立総合病院リウマチ・膠原病科			
野々村 美紀	国家公務員共済組合連合会東京共済病院リウマチ膠原病科			
萩山 裕之	横浜市立みなと赤十字病院リウマチ科			
林 太智	筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー)/筑波大学附属病院ひたちなか社会連携教育研究センター			
日高 利彦	宮崎市民の森病院膠原病・リウマチセンター			
平田 真哉	熊本大学医学部付属病院血液内科・膠原病内科・感染免疫診療部			
藤井 隆夫	京都大学大学院医学研究科リウマチ性疾患制御学講座			
吉見 竜介	横浜市立大学医学部免疫・血液・呼吸器内科学			

表3 合併症の頻度 (%) と未調整オッズ比

合併症	RA群	非RA群	未調整オッズ比
			(95%CI)
虚血性 心疾患	5	1.4	3.8 (3.2-4.7)
脳梗塞	2.5	0.6	4 (3.0-5.3)
高血圧性 疾患	23.6	9	3.1 (2.8-3.4)
高脂血症	20.1	7.3	3.2 (2.9-3.6)
糖尿病	6	2.5	2.5 (2.1-3.0)
骨粗鬆症	19.9	1.2	21.1 (18.2-24.3)

95%CI : 95%信頼区間

表4 RA と合併症の関連性

合併症	調整済みオッズ比
	(95%CI)
虚血性心疾患	1.8 (1.5-2.3)*
脳梗塞	2.0 (1.5-2.7)*
糖尿病	2.7 (2.2-3.2)**
骨粗鬆症	9.4 (7.8-11.3)**

95%CI : 95%信頼区間

\*年齢と性別以外の調整因子 ; 高血圧性疾患有無、高脂血症有無、糖尿病有無、コキシブ系薬剤有無

\*\*年齢と性別以外の調整因子 ; 経口副腎皮質ステロイド (5mg/日以上) 有無

図1 RA患者の合併・既往症の有病率

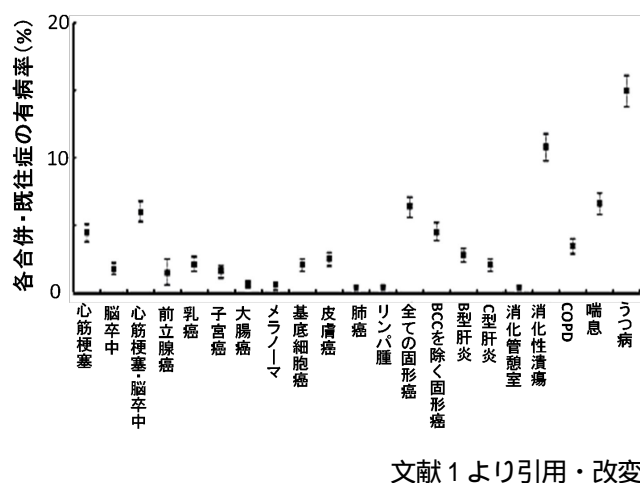
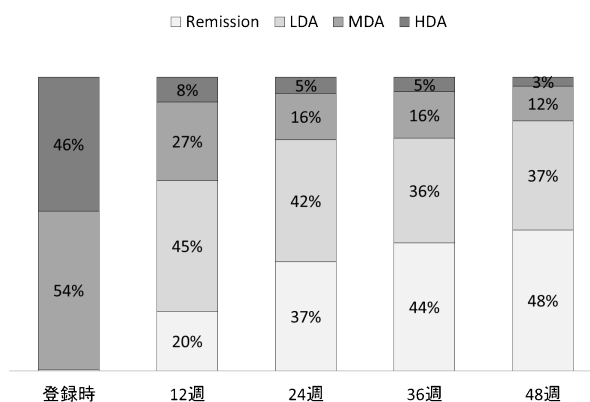


図2 48週までのSDAI経過(202例)



48週までのHAQ経過(202例)

