

令和元年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（免疫・アレルギー疾患政策研究事業）  
「我が国の関節リウマチ診療の標準化に関する臨床疫学研究」（H30-免疫-指定-002）  
分担研究報告書

関節リウマチ関連リンパ増殖性疾患の診断と管理

RA 関連リンパ増殖性疾患（RA-LPD）分科会

分科会長	鈴木康夫	東海大学 医学部内科学系リウマチ内科学 特任教授
研究分担者	金子祐子	慶應義塾大学 医学部リウマチ・膠原病内科 准教授
	齋藤和義	産業医科大学 第1内科 臨床教授
	田中真生	京都大学 大学院医学研究科リウマチ性疾患先進医療学講座 特定准教授
	中野和久	産業医科大学 第一内科学講座 講師
	藤井隆夫	和歌山県立医科大学 医学部リウマチ・膠原病科学講座 教授
研究協力者	藏本伸生	和歌山県立医科大学 医学部リウマチ・膠原病科学講座 講師
	佐々木翔	東海大学 医学部内科学系リウマチ内科学 助教
	高田秀人	東京女子医科大学病院 膠原病リウマチ内科 助教
	斎藤俊太郎	慶應義塾大学 医学部内科学教室（リウマチ・膠原病） 特任助教
	本田 卓	東京女子医科大学病院 膠原病リウマチ内科 医員

研究要旨（以下 MS 明朝 10.5 ポイント使用）

関節リウマチ(RA)治療中に発症するリンパ増殖性疾患(RA 関連 LPD)の発症率、臨床病理学的特徴、経過と予後、LPD 発症後の RA 治療についての実態を明らかにし、LPD 発症率低下、発症時の適正な対応、RA-LPD 退縮・寛解後の RA 治療につながるエビデンスを創出することを目的とする。

対象症例は以下の3つのデータベースである；国内から報告された RA-LPD 症例 81 例報告 JCR 委員会で行われた『関節リウマチ患者におけるリンパ増殖性疾患に関する研究(JCR-RA-LPD 研究)』に登録された 10,838 例(うち解析対象 9,815 例)のうち追跡期間中に LPD を発症した 68 例、日本リウマチ学会・日本血液学会・日本病理学会 3 学会合同ワーキンググループの JCR 施設で行った『関節リウマチ治療経過中に発生するリンパ増殖性疾患/リンパ腫の臨床・病理学的特性に関する後方視的多施設共同研究(LPD-WG)』で収集された 232 例のうち臨床的 LPD 40 例)。

JCR-RA-LPD 研究で、LPD の標準化罹患比(SIR)は 5.99(4.30-7.68)であり、国内の代表的 RA レジストリにおける SIR と同様であった。LPD 症例の平均年齢 60 歳代後半、RA 罹病期間は 12 年前後で、MTX 投与例が 80%以上を占めた。MTX 投与期間は中央値で 6-7 年、累積投与量は 2000mg 前後であった。また、高齢と MTX 治療が危険因子として抽出された、病理学的にはびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(DLBCL)が多く、免疫不全と関連する EBV 陽性皮膚粘膜潰瘍、高い性 LPD, Hodgkin 様病変もみられた。B 症状は約 30%にみられ、節外病変は半数以上にみられ、肺、口腔、消化管、骨髄、皮膚、肝臓が多かった。検査値の変動では、発症を予測する特徴的な変化はみられなかったが LPD 発症時には、発症 1 年前に比べてリンパ球数低下がみられ、自然退縮例では、MTX 中止後 2 週で有意なリンパ球数の増加が

みられた。化学療法など治療に至った症例では深部リンパ節腫脹、節外病変が有り、Ann Arbor 分類 Stage III-IV の症例が多かった。生命予後については、5 年生存率は自然退縮群 91.5%、化学療法群 67.2%で、再発例は 19%みられ、2 年以内が 2/3 をしめた。可溶性 IL-2 受容体高値例、古典的 Hodgkin リンパ腫例は再発が多く、また自然退縮例に比べて化学療法施行例では RA 治療薬に関わらず再発率が高かった。MTX 中止後の自然退縮例では、生物学的製剤と経口免疫抑制薬併用例で再発率が高かった。LPD-WG 研究において生物学的製剤は 61 例(TCZ39, ABT 20, TNFi 29)に使用されており、2 年目の継続率は 59.1%であった。組織型が DLBCL の場合は IL-6 阻害薬の継続率が高かった。これらのエビデンスを踏まえて『RA 関連 LPD の診断と管理に関する手引き』の策定が進行中である。

## A . 研究目的

関節リウマチ(RA)ではリンパ腫の発症リスクが高く、標準化罹患比(SIR)は 2~6 倍と報告されている。最近 RA 治療経過中に発症するリンパ増殖性疾患(RA-LPD)の本邦報告例が増加している。LPD は“リンパ球が過剰に増殖した状態で、単一の腫瘍をさすものではなく、自然消退する良性のリンパ球増殖から真の悪性リンパ腫まで含んだ概念”であり、RA に対して MTX や TNF 阻害薬などの免疫抑制療法中に発症する LPD は WHO 分類では医原性免疫不全症関連リンパ増殖性疾患に分類される。最近の MTX, 生物学的製剤や JAK 阻害薬を用いた強力な RA 治療が LPD の発症リスクを高める可能性は否定できない。しかし、RA-LPD の罹患率、治療開始から発症までの期間、危険因子、発症前、発症時の臨床病理学的特徴、免疫抑制薬中止後の退縮率や退縮例の時間的経過と特徴、LPD 退縮後の推奨される RA 治療は明らかでない。そこで、本邦における RA-LPD の発症率(罹患率)、発症までの期間を明らかにする。発症率低下、発症時の適正な対応、RA-LPD 退縮・寛解後の RA 治療につながるエビデンスを創出する。RA 関連 LPD の診断と管理に関する手引きを作成し、関節リウマチ診療ガイドライン 2020 に、その内容を反映させ、MTX や分子標的治療薬を中心とした RA 薬物治療の安全性に関する記述を充実させる。

## B . 研究方法

1. 国内の RA 関連 LPD の 3 つのデータベース(DB)を解析して以下の項目を明らかにする; LPD 発生率、RA 発症あるいは免疫抑制剤開始から LPD 発症までの期間、LPD 発症間に先行する徴候、検査異常、LPD の臨床病理学的特徴、LPD 発症後の経過、退縮率と生命予後、再発率と再発例の特徴、LPD 退縮/寛解後の RA 治療。

1)DB-1:『関節リウマチ患者におけるリンパ増殖性疾患に関する研究』(JCR 調査研究委員会疫学・薬剤安全性小委員会: JCR-RA-LPD 研究)に登録の RA 症例: 2011 年 4 月 1 日から 2011 年 7 月 31 日に一度でも通院した 20 歳以上の日本人 RA 患者を登録し、受診日から 3 年間のデータを診療録から収集。観察期間中に LPD が発生した場合は、発生時からさらに 5 年間のデータを収集した。2019 年 5 月 9 日時点で REDCap に登録された症例は 10,838 例で、うちデータ未完了 292 例と観察開始時のデータ登録例から組み入れ基準を満たさなかった 731 例を除外した 9,815 例を解析した。観察中にリンパ腫あるいはリンパ増殖性疾患を発生した症例を 68 例認めた。

2)DB-2:『関節リウマチ治療経過中に発生するリンパ増殖性疾患/リンパ腫の臨床・病理学的特性に関する後方視的多施設共同研究(LPД-WG 研究)s』(日本リウマチ学会・日本血液学会・日本病理学会 3 学会合同ワーキンググループ[WG])

に登録の RA/LPD 症例。3 学会合同 WG に参加する東海大学、慶応大学、東京女子医科大学、産業医科大学、和歌山県立医科大学、京都大学およびその関連施設で、2000 年 1 月から 2017 年 3 月までに病理学的・臨床的に LPD と診断された 232 症例(うち clinical LPD 40 例)を対象とする。対象の LPD 発症前 3 年間、発症時、発症後のデータを収集した。

3)国内症例報告例:Pub Med で検索しえた国内からの症例報告(1999 年 10 月から 2018 年 8 月)のうち、臨床病理学的背景、予後等の情報についての記載がある 81 例を対象とした。

### (倫理面への配慮)

臨床研究 1 および 2 については各参加施設の倫理委員会の承認を受けて施行している。

### C & D . 研究結果と考察

1 . 発症率 : 2019 年 5 月 9 日時点で REDCap に登録された症例は 10,838 例で、うちデータ未完了 292 例と観察開始時のデータ登録例から組み入れ基準を満たさなかった 731 例を除外した 9,815 例を解析した。その結果、標準化罹患比 (SIR) は 5.99[4.30-7.68](観察期間 : 2011-2014, 24,294.5person-years) と、IORRA, SECURE, NinJa などの国内の代表的 RA レジストリの結果と同程度であった。

### 2 . LPD 発症前の RA 疾患活動性、検査異常

#### 1)RA 活動性

JCR-RA-LPD study では、LPD 発症例ではベースラインの腫脹関節数、患者全般評価および医師全般評価が非発症例に比べて有意に高く、LPD 発症者は発症以前の RA 疾患活動性が高いと考えられた。

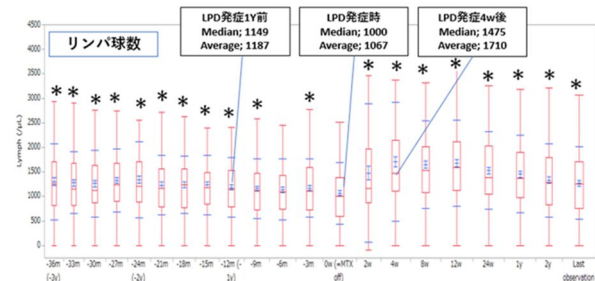
LPD 発生/非発生者の観測開始時 RA 疾患活動性の比較

血液検査 (中央値[四分位])	LPD 非発生例(n=10716)	LPD 発生例(n=96)	P 値 †
赤沈 (mm/hr)	22 [10, 41] (n=7738)	28 [14, 52] (n=75)	<b>0.021</b>
CRP (mg/dl)	0.2 [0.06, 0.75] (n=9128)	0.4 [0.1, 1.2] (n=87)	<b>0.004</b>
LDH (U/L) ‡	196 [172, 227] (n=8432)	209 [178, 243] (n=70)	<b>0.025</b>
関節所見 (平均)			
腫脹関節数 ※	2.2 ± 3.3 (n=6321)	2.6 ± 2.9 (n=63)	<b>0.013</b>
圧痛関節数 ※	2.0 ± 3.5 (n=6302)	1.5 ± 1.9 (n=62)	0.823
PVAS (mm) (平均)	28.6 ± 24.0 (n=3930)	40.8 ± 25.5 (n=39)	<b>0.01</b>
EVAS (mm) (平均)	19.0 ± 18.0 (n=2845)	25.1 ± 21.6 (n=30)	<b>0.036</b>
DAS28-CRP(3)	3.22 ± 0.98 (n=5912)	3.28 ± 0.80 (n=57)	0.203

† : Mann-Whitney U 検定で算出  
‡ : CRP100以上は欠測とした † : LDH1000以上は欠測とした ※ : 29以上は欠測とした  
CRP : C reactive protein, LDH : lactate dehydrogenase, VAS : visual analog scale

### 2)検査値

LPD 発症を予測する検査値の変動は明らかでなかったが、LPD 発症時には血清 LDH 値や炎症反応が LPD 非発症例に比して有意に高かった。LPD 発症時には、発症 1 年前に比べてリンパ球数が低下しており、MTX 中止後に自然退縮した症例では、中止後 2 週に有意なリンパ球数の増加がみられた。



RA に対して免疫抑制薬投与中は、リンパ球数の変化を把握するため白血球分画を検査することが薦められる。LPD が疑われる際は炎症反応、血清 LDH 値、リンパ球数を参考にし、MTX 中止後もこれらに指標をフォローする。

### 3 . RA 関連 LPD の臨床病理学的特徴

3 つのデータベースにおける LPD 症例の患者背景を表に示す。発症所平均年齢は 67-68 歳、女性例が 66-77%、RA 罹病期間は 11-12 年であった。LPD 発症時の RA 治療薬の検討では、MTX が 80-90% に使用されており、生物学的製剤使用例が 16-23 %みられた。MTX の平均投与量は約

週 8mg, 投与期間は中央値で週 6mg 前後、累積投与量は中央値で 2000mg 前後であった。

	国内報告例	LPD-WG	JCR-RA-LPD
年齢 (中央値, range)	67.2 ± 8.8 (SD) 67(36-88)	67(26-89)	68 (Q1-Q3:54-71)
女性割合 (%)	54/27 (66.7%)	179/232 (77%)	63/91 (70%)
RA罹患期間 (中央値, range, 年)	12.6年(0.4-26)	12.0年 (0.1-51.5)	11年 (Q1-Q3:4-17)
MTX使用例の割合	全例(LPD発症時の使用は79.2%)	220/232(94.8%)	81/88(92.0%)
MTX用量(中央値, range)	8.7 ± 2.7 (SD)mg/週	8 mg/週(2-17.5)	8.1 ± 2.9 (SD)mg/週
MTX投与期間 (中央値, year)	7.1 ± 5.5 (SD)(平均値)	6.2 (0.2-23.0)	5.0 (Q1-Q3: 2.0-7.8)
MTX累積量 (中央値, range, mg)	2255.5 ± 1853(平均)	2408 (40-11680)	—
MTX以外の薬剤使用	bDMARD併用13例:16% isDMARD併用4例: 4.9% PSL併用13例:16%	MTX+isDMARD: 10% MTX+csDMARD: 20% MTX+bDMARD: 21% MTX+isDMARD+ BIO:1% csDMARD単剤: 2%	isDMARD:18例 csDMARD:21例 bDMARD:21例

### LPD 危険因子の解析

JCR-RA-LPD 研究の LPD 発生危険因子を多変量解析で検討した。年齢(これ医)、MTX は危険因子として抽出されたが、TAC, 生物学的製剤使用は、今回の検討では有意差はなかった。

	標準誤差	有意確率	Exp(B)	Exp(B) 95%CI* Logistic regression analysis	
				下限	上限
年齢(10歳増加毎)	0.010	<0.001	1.553	1.293	1.877
性別(1:男性, 2:女性)	0.001	0.008	1.003	1.001	1.005
Sjogren症候群	0.589	0.184	0.457	0.144	1.451
MTX	0.275	<0.001	3.402	1.983	5.836
TAC	0.333	0.186	1.552	0.809	2.979
bDMARD	0.252	0.870	0.960	0.586	1.573
副腎皮質ステロイド	0.195	0.443	1.162	0.792	1.704

### 臨床病理学的特徴

#### 1) 全身症状、リンパ節/節外病変

B 症状(発熱、体重減少、盗汗)全体の約 30% にみられた。LPD-WG/JCR-RA-LPD 研究では節外病変は 51%~60%にみられ、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) と EBV 陽性皮膚粘膜潰瘍ではその頻度が高かった。古典的 Hodgkin リンパ腫と反応性濾胞過形成は節外病変の頻度は少なかった。節外病変としては、肺、口腔、消化管、皮膚の病変の頻度が多かったが、様々な臓器に広範囲にわたりみられた(表)

	LPD-WG study 232例 (節外病変145病変)	JCR-RA-LPD study 68例 (節外病変58病変)	国内症例報告 81例 (節外病変 64例)		
肺	35	口腔*	9	肺	10
口腔*	27	肝臓	9	肺 + 他臓器	8
消化管	15	骨髄	6	口腔*	9
骨髄	14	肺	6	消化管	7
皮膚	13	消化管	5	肝臓	7
肝臓	10	中枢神経	4	骨・関節	4
唾液腺	8	皮膚	4	骨髄	4
副腎	4	唾液腺	2	脳	4
子宮	3	内生殖器	2	皮膚(+他臓器)	3
腹部・骨盤内腫瘍	3	胆嚢	2	血管内	2
脳・髄膜	2	膵臓	2	胸腺	1
眼窩	2	腎臓	2	副腎	1
乳房	2	副腎	1	眼窩	1
筋肉	2	尿路	1	乳房	1
精巣	2	外生殖器	1	胸壁	1
甲状腺	1	骨	1	腹部腫瘍	1
心筋	1	乳腺	1		
縦隔腫瘍	1				

#### 2) 病理組織

病理組織では、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫が最も多く、全体の 40%以上を占め、次いで古典的 Hodgkin リンパ腫がおおかった。免疫不全関連 LPD として特徴的な反応性濾胞過形成 (RFH)、EBV 陽性皮膚粘膜潰瘍 (EBV-MCU)、多形性 LPD, Hodgkin 様病変もみられた(表)

	LPD-WG研究 (N=195)	JCR-RA-LPD研究 (N=55)	国内症例報告 (N=81)	計	%
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫	79	30	34	143	43.2
古典的Hodgkinリンパ腫	21	6	8	35	10.6
反応性濾胞過形成	12	1	1	14	4.2
EBV陽性皮膚粘膜潰瘍	15	1	4	20	6.0
多形性LPD	2	1	4	7	2.1
MALT/辺縁帯リンパ腫	9		2	11	3.3
濾胞性リンパ腫	10	3	4	13	3.9
Hdgkin様病変	5	1	4	10	3.0
血管免疫芽球性Tリンパ腫	2	1	5	8	2.4
末梢性Tリンパ腫	4	3	2	9	2.7
リンパ腫様肉芽腫症	3		8	11	3.3
混合型	2		3	5	1.5
NK/Tリンパ腫	1		3	4	1.2
血管内大細胞型B細胞リンパ腫		1	2	3	0.9
リンパ形質細胞性リンパ腫	1			1	0.3
マンデル細胞リンパ腫		1		1	0.3
Burkittリンパ腫			1	1	0.3
その他のLPD	18	2		20	6.0
分類不能B細胞リンパ腫	11	3		14	4.2
分類不能T細胞リンパ腫/LPD		1		1	0.3
	195	55	81	331	100.0

特異的検査値異常はなかったが、LPD 発症時には末梢血リンパ球数の減少、LDH 上昇、CRP 上昇、可溶性 IL-2 受容体上昇がみられることがあり、病理青組織学的には EBV-MCU ではリンパ球減少が目立った。

#### 4 . RA 関連 LPD の経過と予後

##### 1) 自然退縮群と治療施行群の特徴 :

LPD 発症前の RA 治療について、LPD 治療施行群に比して自然退縮群では LPD 発現前の MTX 投与

量が有意に多く、またタクロリムス併用例が多い傾向があり、発症前の免疫抑制療法がより強力であったと考えられる。また、自然退縮例では MTX 中止 2 週間後のリンパ球数は有意に増加し、治療施行群ではむしろ減少傾向を示した(表)。

	自然退縮群 (n=41)			治療施行群 (n=34)		
	MTX中止時	2週間後	p 値	MTX中止時	2週間後	p 値
白血球数 (/ $\mu$ L)	6328 $\pm$ 2319	7114 $\pm$ 3341	0.0734	7558 $\pm$ 4089	7096 $\pm$ 4070	0.662
中央値	6250	6500		6400	5950	
リンパ球数 (/ $\mu$ L)	1265 $\pm$ 1247	1976 $\pm$ 1933	0.0009	2714 $\pm$ 4022	1470 $\pm$ 2091	0.0296
中央値	882	1309		1137	1035	
LDH (IU/L)	273 $\pm$ 112	251 $\pm$ 126	0.0334	423 $\pm$ 379	439 $\pm$ 487	0.456

病変の局在、広がりに関しては、治療施行群では深部リンパ節腫脹、節外病変があり、Ann Arbor 分類 Stage III-IV の症例が多かった。

2)発症後の経過：また、病理学的には治療施行群では DLBCL が多く、自然退縮群では反応性濾胞過形成や EBV 陽性皮膚粘膜潰瘍の症例が多かった。

### 3)再発率と再発例の特徴

再発率は 19% で、再発までの中央値は 20 ヶ月で、2 年以内の再発が 2/3 を占める。再発例の特徴として、血清 sIL-2R 高値( 2000IU/L), 病理組織では古典的 Hodgkin リンパ腫が認められ、再発時にはリンパ球減少がみられた(表)。再発リスク因子がある症例では、特に LPD 発症後の 2 年間は注意深い観察が必要である。

### 4)生命予後と予後因子

LPD-WG 研究の解析の結果、5 年生存率は自然退縮群 91.5%、化学療法群 67.2%、自然退縮後再発群 70.3%、化学療法後再発群 72.2%であり、既報告例(59.2-83.8%)の比べ、矛盾ない結果である。予後不良因子として、高齢、古典的 Hodgkin リンパ腫、深部リンパ節病変、節外病変 2、PS 2 が抽出された。

### 5)死因

LPD-WG 研究の解析では、49 例の死亡例がみられたが、約半数は原病死で、原病以外の死因では感染症が多かった。

## 5 .LPD 退縮後の RA 治療

### 1)LPD 退縮後あるいは治療後寛解達成例の RA 治療の現状

自然退縮した 139 例、化学療法後寛解に至った 75 例の再発/再燃と RA 治療薬の関連を検討した。化学療法/放射線療法後寛解にいたった LPD 症例(Persistent-LPD)では、RA 治療薬の種類に関わらず、自然退縮例に比べて再発率が高かった。古典的 Hodgkin リンパ腫症例はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫症例に比べ、RA 治療薬の種類や自然退縮の有無と関係なく再発率が高かった

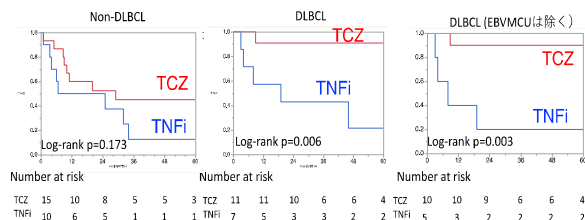
	自然退縮例 Regressive LPD			化学療法施行例 Persistent LPD			
	RA治療再開	再開後のLPD再燃率 (%)	LPD再燃率 (%)	RA治療再開	再開後のLPD再燃率 (%)	LPD再燃率 (%)	
全体	130	22	16.9	54	19	35.2	
csDMARD+ bDMARD (+/-GC)	isDMARD(+) isDMARD(-)	13 15	4 3	30.8 20.0	1 5	0 3	0 60.0
csDMARD (+/-GC)	isDMARD(+) isDMARD(-)	26 44	3 9	11.5 20.5	8 20	2 7	25.0 35.0
bDMARD (+/-GC)		21	3	14.3	5	2	40.0
GC monotherapy		11	0	0.0	15	5	33.3
平均				16.3			32.6

### 2)LPD 発症後の生物学的製剤治療

MTX 中止後の自然退縮例では、生物学的製剤と経口免疫抑制薬併用例で再発率が高かった。しかし、生物学的製剤単剤、経口免疫抑制薬投与例の再燃率は、免疫抑制作用がない csDMARD 投与例の再燃率と差はなかった。自然退縮例ではステロイド薬単剤投与では再発例はなかった(表)。古典的 Hodgkin リンパ腫の症例は、自然退縮例、化学療法施行例とも RA 治療に関係なく再燃率が高かった。

bDMARDs の継続中止に関するリスク因子を COX 比例ハザードモデルで解析したところ、単変量解析ではあるが『非 DLBCL』、『LPD の治療歴有り』、『bDMARDs 開始時の RA 高疾患活動性』、『TCZ 以外の bDMARD 使用』、『csDMARD 併用無し』が中止のリスクとして抽出された

MTX 中止後の RA 増悪の際は、疾患活動性が高く csDMARD でのコントロールが難しく、生物学的製剤投与が必要になる場合も多い。組織型が DLBCL の場合は IL-6 阻害薬 (トシリズマブ) の継続率が高く選択肢となる (図)。



MTX の非使用下では生物学的製剤単剤で効果不十分な症例も多いため、その際は csDMARDs の追加併用を考慮する

## E . 結論

JCR-RA-LPD 研究の解析により本邦における RA 関連 LPD の標準化罹患比(SIR)は 5.99 で、従来の報告と一致した。国内の RA 関連 LPD の3つのデータベースを解析した結果、LPD 発症前の RA 疾患活動性や検査値の変化、発症時の臨床病理学的特徴、発症後の経過や予後が明らかになった。また、LPD 発症後、退縮/寛解症例の RA 治療状況を解析し、RA 治療薬と LPD 再燃の関連に関して、新たなエビデンスが得られた。これらを踏まえて、日本血液学会、日本病理学会と合同で、『RA 関連 LPD 診断と管理の手引き』の策定作業が進んでいる

## F . 研究発表

### 1 . 論文発表

1. 藤井 隆夫 . 専門医の管理・治療が必要な疾患のガイドライン . 全身性疾患/膠原病 . 17 関節リウマチ . 泉 孝英 編 . 今日の診療のために ガイドライン 外来診療 2019.2019;500-505 .
2. 藏本 伸生、藤井 隆夫 . 第 部 基礎知識 編 . 第 2 章 関節リウマチの診断と検査の基本 . 身体所見の取り方 . 中原 英子、金子

祐子 編 . 関節リウマチ看護ガイドブック 共同意思決定をめざしたトータルケアの実践 . 2019;49-52.

3. Japan College of Rheumatology subcommittee on the guideline . Japan College of Rheumatology guideline for the use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2019;29:31-40.
4. Murakami I, Murakami K, Hashimoto M, Tanaka M, et al. Intake frequency of vegetables or seafoods negatively correlates with disease activity of rheumatoid arthritis. PloS one. 2020;15(2) doi: 10.1371/journal.pone.0228852.
5. Murata K, Hashimoto M, Yamamoto W, Tanaka M, et al. The family history of rheumatoid arthritis in anti-cyclic citrullinated peptide antibody-positive patient is not a predictor of poor clinical presentation and treatment response with modern classification criteria and treatment strategy: the ANSWER cohort study. Rheumatology international. 2020;40(2):217-25.
6. Doi K, Ito H, Tomizawa T, Tanaka M, et al. Oral steroid decreases the progression of joint destruction of large joints in the lower extremities in rheumatoid arthritis. Medicine. 2019;98(47):e17968.
7. Ishigooka N, Fujii T, Abe H, Tanaka M, et al. Predicting factors for disappearance of anti-mutated citrullinated vimentin antibodies in sera of patients with rheumatoid arthritis. Modern rheumatology. 2019;1-8. doi: 10.1080/14397595.2019.1621439.
8. Ishikawa Y, Hashimoto M, Ito H, Tanaka M, et al. Anti-nuclear antibody development is associated with poor treatment response to biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in



- patients with rheumatoid arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2019;49(2):204-10.
9. Ishikawa Y, Ikari K, Hashimoto M, Tanaka M, et al. Shared epitope defines distinct associations of cigarette smoking with levels of anticitrullinated protein antibody and rheumatoid factor. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(11):1480-7.
  10. Kawahara R, Nakabo S, Shimizu M, Tanaka M, et al. Feasibility of patient-oriented ultrasound joint selection: Cross-sectional observational study on rheumatoid arthritis. *Modern rheumatology*. 2019; 1-7. doi.org/10.1080/14397595.2019.1680095
  11. Matsuo T, Hashimoto M, Ito I, Tanaka M, et al. Interleukin-18 is associated with the presence of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a cross-sectional study. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2019;48(2):87-94.
  12. Murata K, Ito H, Hashimoto M, Tanaka M, et al. Elderly onset of early rheumatoid arthritis is a risk factor for bone erosions, refractory to treatment: KURAMA cohort. *International journal of rheumatic diseases*. 2019;22(6):1084-93.
  13. Okahata A, Ito H, Furu M, Tanaka M, et al. Soluble Lectin-like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor 1 Predicts the Changes of Rheumatoid Factor Titers in Rheumatoid Arthritis. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2019; doi: 10.1097/RHU.0000000000001116.
  14. Tomizawa T, Ito H, Murata K, Tanaka M, et al. Distinct biomarkers for different bones in osteoporosis with rheumatoid arthritis. *Arthritis research & therapy*. 2019;21(1):174.
  15. Tsuji H, Hashimoto M, Harada T, Tanaka M, et al. Persistent anemia and hypoalbuminemia in rheumatoid arthritis patients with low serum triiodothyronine level. *Modern rheumatology*. 2019;1-8. doi.org/10.1080/14397595.2019.1649109
  16. Suzuki Y, Sugiyama N, Fukuma Y, et al. Safety and effectiveness of high-dose methotrexate (over 8mg/week) in 2838 Japanese patients with rheumatoid arthritis: a postmarketing surveillance report. *Mod Rheumatol* 2020 ; 30: 24-35
  17. JCR subcommittee on the guideline for the use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (Suzuki Y, Fuji T are members of the subcommittee). Japan College of Rheumatology guideline for the use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis, *Mod Rheumatol* 2019; 29:31-40
  18. Nogi S, Sato S, Sasaki S, Suzuki Y, et al. Iatrogenic immunodeficiency-associated latent Epstein-Barr virus-related lymphomatoid granulomatosis initial presenting as unusual gynecological manifestations in a case of rheumatoid arthritis- a case report and review. *Mod Rheumatol. Case Reports* 2019; 3:5-9
  19. Suzuki Y, Hirose T, Sugiyama N, Nomura K, Campos-Alberto E. Post-marketing surveillance of high-dose methotrexate (>8mg/week) in Japanese patients with rheumatoid arthritis: A post-hoc sub-analysis of patients according to duration of prior methotrexate use. *Modern*

- Rheumatol. “submitted for publication”.
2. 学会発表
1. 村田浩一, 橋本求, 孫瑛洙, 田中真生他  
関節リウマチの家族歴は病初期の疾患活動性や治療の反応性に影響するか ANSWER Cohort データでの検討 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2019 年 4 月
  2. 村上孝作, 橋本求, 松尾崇史, 田中真生他  
肥満度が関節リウマチにおける生物学的製剤の治療効果に及ぼす影響. 関西多施設 ANSWER コホートをを用いた検討 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2019 年 4 月
  3. 田淵裕也, 橋本求, 秋月修治, 田中真生他  
リウマチ性疾患の超音波検査 乾癬患者の関節エコーによる無症候性乾癬性関節炎所見の検出頻度とその臨床的意義の考察 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2019 年 4 月
  4. 吉田玉美, 橋本求, 田中真生他 関節リウマチ患者の非炎症状態下の疼痛と破局的思考 pain catastrophizing の関連 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2019 年 4 月
  5. 土井浩平, 伊藤宣, 富澤琢也, 田中真生他  
関節リウマチ患者における股関節破壊に対する予後不良因子の検討 KURAMA コホートにおける 4 年間の縦断解析より 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2019 年 4 月
  6. Ishikawa Y, Ikari K, Hashimoto M, Tanaka M, et al. Cigarette Smoking at the Time of the Onset of RA Highly Impacts on RF and ACPA Levels in Japanese RA patients: the Study from IORRA and KURAMA Cohorts 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2019 年 4 月 京都
  7. 西谷江平, 伊藤宣, 中村伸一郎, 田中真生他  
患者立脚型スコアである New Knee Society Score を用いた関節リウマチと変形性膝関節症に対する人工膝関節置換術の比較検討 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2019 年 4 月
  8. 村田浩一, 布留守敏, 伊藤宣, 田中真生他  
光超音波イメージングによる関節リウマチ手指関節滑膜の可視化 第 63 回日本リウマチ学会学術総会 2019 年 4 月
  9. 村田浩一, 橋本求, 孫瑛洙, 田中真生他  
関節リウマチの家族歴は病初期の疾患活動性や治療の反応性に影響するか-ANSWER Cohort データでの検討 第 63 回日本リウマチ学会学術総会 2019 年 4 月
  10. 村田浩一, 伊藤宣, 橋本求, 田中真生他  
高齢発症の関節リウマチの病初期において臨床的寛解でも骨破壊を完全には抑制できない 第 92 回日本整形外科学会学術総会 2019 年 5 月
  11. 村田浩一, 橋本求, 孫瑛洙, 田中真生他  
関節リウマチの家族歴は病初期の疾患活動性や治療の反応性に影響するか ANSWER Cohort データでの検討 第 5 回日本骨免疫学会 2019 年 6 月 25-27 日 石垣
  12. 高田 秀人, 本田 卓, 馬嶋 雅子, 根田 直子他  
関節リウマチ、全身性エリテマトーデス患者の酸化型アルブミンに関する検討 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2019 年 4 月
  13. 若林孝幸, 佐々木則子, 鈴木康夫 リウマチ性多発筋痛症の臨床的特徴 - 末梢関節症状、超音波所見とステロイド減量中の再燃例の検討 - 第 63 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2019 年 4 月
  14. 佐々木則子, 若林孝幸, 鈴木康夫 関節リウマチ患者の骨密度低下と骨折危険因子に



関する研究 第 63 回日本リウマチ学会総  
会・学術集会 2019 年 4 月

15. 鈴木康夫 最近の副作用発現状況を踏まえ  
た MTX の適正使用 . 第 63 回日本リウマチ  
学会総会アニュアルコースレクチャー2019  
年 4 月
16. 鈴木康夫 今後の関節リウマチ治療におけ  
る経口 DMARD の役割を考える .第 34 回日本  
臨床リウマチ学会 LS 9,2019 年 12 月
17. 鈴木康夫 関節リウマチにおける医原性リ  
ンパ増殖性疾患 .第 16 回リウマチと肺研究  
会 2019 年 9 月
18. 鈴木康夫 リウマチ性疾患と骨粗鬆症 . RA  
チーム医療を考える会 2019 年 12 月
19. 鈴木康夫 関節リウマチ治療における MTX  
の適正使用と副作用マネジメント . Risk  
Management for Consentyx in Nagoya,  
2019 年 9 月

#### 国際学会

1. Ito H, Tomizawa T, Murata K, Tanaka M, et al.  
What Affects Functional Disability of the  
Elbow Joint in Rheumatoid Arthritis? The 21st  
Asia Pacific League of Associations for  
Rheumatology Congress April 8-11,  
2019, Brisbane, Australia
2. Takada H, Yasukawa K, Honda S, et al.  
Oxidized Human Serum Albumin Is Increased  
in Systemic Lupus Erythematosus, but not in  
Rheumatoid Arthritis .84th Annual Meeting of  
the American College of Rheumatology 2019  
年 11 月
3. Tanaka N, Watanabe A, Honda S, et al. Clinical  
Significance of KIR Genotype in Patients with

Methotrexate-Associated Lymphoproliferative  
Disorders.61ST ASH ANNUAL MEETING &  
EXPOSITION

4. Honda S, Sakai R, Majima M, et al.  
Lymphoproliferative Disorders in Patients with  
Rheumatoid Arthritis: Results from Japanese  
Multi-institutional Study Using Research  
Electronic Data Capture. 84th Annual Meeting  
of the American College of Rheumatology 2019  
年 11 月

G .知的財産権の出願・登録状況(予定含む。)

- 1 .特許取得  
なし
- 2 .実用新案登録  
なし
- 3 .その他  
なし