

201126038A

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

我が国における関節リウマチ治療の標準化に関する多層的研究

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

平成 24 年 3 月

研究代表者 宮 坂 信 之

目次

I. 構成員名簿	1
II. 総括研究報告 研究代表者 宮坂信之	
我が国における関節リウマチ治療の標準化に関する多層的研究	7
(研究代表者) 東京医科歯科大学大学院膠原病・リウマチ内科学 教授 宮坂信之	
III. 分担研究報告	
【RA診療ガイドライン作成分科会】 分科会長 山中 寿	
1. RA診療ガイドライン分科会	17
(分科会長・研究分担者) 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 山中 寿	
2. 診療ガイドライン作成方法論の検討	22
(研究分担者) 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野 教授 中山健夫	
【RA臨床疫学データベース構築分科会】 分科会長 針谷正祥	
1. 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)	27
(分科会長・研究分担者) 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 針谷正祥	
2. 中・高疾患活動性関節リウマチ患者における「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)	31
(分科会長・研究分担者) 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 針谷正祥	
3. 関節リウマチにおける合併症に関する研究 (COMORA 試験)	35
(分科会長・研究分担者) 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 針谷正祥 (研究協力者) 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 准教授 南木敏宏	
【RA診療拠点病院ネットワーク構築分科会】 分科会長 小池隆夫	
1. 関節リウマチ診療拠点病院ネットワークの構築	39
(分科会長・研究分担者) 北海道大学 名誉教授/NTT 東日本札幌病院 院長 小池隆夫	

2. 超音波による滑膜病変評価標準化のための参照画像資材作成に関する研究	4 1
(分科会長・研究分担者) 北海道大学 名誉教授/NTT 東日本札幌病院 院長 小池隆夫	
(研究協力者) 千葉大学医学部附属病院アレルギー・膠原病内科 助教 池田 啓	
3. 関節超音波検査における滑膜肥厚、血流シグナル定量・半定量の標準化案	4 4
(分科会長・研究分担者) 北海道大学 名誉教授/NTT 東日本札幌病院 院長 小池隆夫	
(研究協力者) 北海道内科リウマチ科病院 院長 谷村一秀	
4. 関節リウマチ診療拠点病院ネットワーク構築分科会	4 6
(分科会長・研究分担者) 北海道大学 名誉教授/NTT 東日本札幌病院 院長 小池隆夫	
(研究協力者) 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 助教 瀬戸洋平	
5. 関節超音波検査を用いた関節リウマチの診断(分類)基準の作成	4 8
(分科会長・研究分担者) 北海道大学 名誉教授/NTT 東日本札幌病院 院長 小池隆夫	
(研究協力者) 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 川上 純	

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	5 1
-------------------------------------	------------

V. 英文原著論文別刷	7 3
------------------------------	------------

I . 構 成 員 名 簿

平成23年度 厚労省指定研究／構成員名簿(研究代表・分担者)

区分	氏名	職名	所属	所属分科会
研究代表者	宮坂 信之	教授	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学	
研究分担者	天野 宏一	准教授	埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科	RA臨床疫学データベース構築
	伊藤 宣	准教授	京都大学大学院医学研究科リウマチ性疾患制御学講座	RA診療ガイドライン作成
	遠藤平仁	准教授	東邦大学医学部内科学講座(大森)膠原病科	RA診療ガイドライン作成
	金子祐子	助教	慶應義塾大学医学部リウマチ内科	RA診療ガイドライン作成 RA臨床疫学データベース構築
	鎌谷直之	客員教授	東京女子医科大学先端生命医科学研究所	RA診療ガイドライン作成
	川上 純	教授	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座	RA臨床疫学データベース構築 RA診療拠点病院ネットワーク構築(研究協力者)
	川人 豊	准教授	京都府立大学大学院医学研究科免疫内科学	RA診療ガイドライン作成
	岸本暢将	副医長	聖路加国際病院アレルギー膠原病科	RA診療ガイドライン作成
	小池 隆夫	名誉教授	北海道大学大学院医学研究科内科学講座第二内科	RA診療拠点病院ネットワーク構築(分科会長)
	小嶋俊久	講師	名古屋大学医学部附属病院整形外科	RA診療ガイドライン作成
	瀬戸洋平	助教	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター	RA診療ガイドライン作成 RA診療拠点病院ネットワーク構築(研究協力者)
	中山健夫	教授	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野	RA診療ガイドライン作成
	西田圭一郎	准教授	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科人体構成学整形外科	RA診療ガイドライン作成
	針谷 正祥	教授	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	RA臨床疫学データベース構築(分科会長)
	平田信太郎	講師	産業医科大学医学部第一内科学講座	RA診療ガイドライン作成
	松井 利浩	医長	独立行政法人国立病院機構相模原病院リウマチ科	RA臨床疫学データベース構築
松下 功	講師	富山大学医学部整形外科	RA診療ガイドライン作成	
山中 寿	教授	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター	RA診療ガイドライン作成 (分科会長)	

RA診療ガイドライン作成分科会 構成員名簿

区分	氏名	職名	所 属
分科会長	山中 寿	教授	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター
研究分担者	伊藤 宣	准教授	京都大学大学院医学研究科リウマチ性疾患制御学講座
	遠藤平仁	准教授	東邦大学医学部内科学講座(大森)膠原病科
	金子祐子*	助教	慶應義塾大学医学部リウマチ内科
	鎌谷直之	客員教授	東京女子医科大学先端生命医科学研究所
	川人 豊	准教授	京都府立大学大学院医学研究科免疫内科学
	岸本暢将	副医長	聖路加国際病院アレルギー膠原病科
	小嶋俊久	講師	名古屋大学医学部附属病院整形外科
	瀬戸洋平*	助教	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター
	中山健夫	教授	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野
	西田圭一郎	准教授	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科人体構成学整形外科
	平田信太郎	講師	産業医科大学医学部第一内科学講座
	松下 功	講師	富山大学医学部整形外科
研究協力者	長谷川三枝子	会長	社団法人 日本リウマチ友の会

* 金子先生はRA臨床疫学データベース構築分科会の研究分担者兼務／瀬戸先生はRA診療拠点病院ネットワーク構築分科会の研究協力者兼務

RA臨床疫学データベース構築分科会 構成員名簿

1/2

区分	氏名	職名	所属
分科会長	針谷 正祥	教授	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
研究分担者	天野 宏一	准教授	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*	助教	慶應義塾大学医学部リウマチ内科
	川上 純*	教授	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	医長	独立行政法人国立病院機構相模原病院リウマチ科
研究協力者	渥美 達也	教授	北海道大学大学院医学研究科内科学講座・第二内科
	伊藤 聡	診療部長	新潟県立リウマチセンターリウマチ科
	猪尾 昌之	院長	医療法人社団協志会 宇多津浜クリニック
	井畑 淳	助教	横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学
	岩橋 充啓	院長	東広島記念病院リウマチ膠原病センター
	太田 修二	センター長	株式会社日立製作所多賀総合病院リウマチ膠原病センターリウマチ科
	奥田 恭章	副院長	道後温泉病院リウマチセンター内科
	金子 佳代子	医長	草加市立病院
	齋藤 和義	准教授	産業医科大学医学部第1内科学講座
	杉原 毅彦	副部長	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	先任准教授	順天堂大学医学部膠原病内科
	土橋 浩章	講師	香川大学医学部内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科

* 金子祐子先生はRA診療ガイドライン作成分科会の研究分担者兼務／川上純先生はRA診療拠点病院ネットワーク構築分科会の研究協力者兼務

RA臨床疫学データベース構築分科会 構成員名簿

2/2

区分	氏名	職名	所属
研究協力者	長坂 憲治	副部長	青梅市立総合病院リウマチ・膠原病科
	南木 敏宏	准教授	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
	野々村 美紀	部長	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	部長	横浜市立みなと赤十字病院
	林 太智	准教授	筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー)
	日高 利彦	所長	善仁会市民の森病院膠原病・リウマチセンター
	平田 真哉	医員	熊本大学医学部附属病院血液内科・膠原病内科・感染免疫診療部
	藤井 隆夫	准教授	京都大学大学院医学研究科リウマチ性疾患制御学講座

RA診療拠点病院ネットワーク構築分科会 構成員名簿

区分	氏名	職名	所属
分科会長	小池 隆夫	名誉教授	北海道大学大学院医学研究科内科学講座第二内科
研究協力者	池田 啓	助教	千葉大学医学部附属病院アレルギー・膠原病内科
	川上 純*	教授	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座
	瀬戸洋平*	助教	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター
	谷村 一秀	理事長 院長	北海道内科リウマチ科病院

* 川上純先生はRA臨床疫学データベース構築分科会の研究分担者兼務／瀬戸洋平先生はRA診療ガイドライン作成分科会の研究分担者兼務

Ⅱ. 總 括 研 究 報 告

我が国における関節リウマチ治療の標準化に関する多層的研究

研究代表者 宮坂信之 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学 教授

研究要旨：我が国の関節リウマチ診療の標準化を目指して、1)エビデンスに基づいた診療ガイドラインの作成、2)リウマチ診療の地域格差、施設間格差などに関する実態調査のための疫学データベースの構築、3)医療の標準化・及び拠点病院の構築、などの研究活動を多角的に行う。これらの多層的研究により、我が国の関節リウマチ診療が人種差を考慮しつつグローバルスタンダードに合致したものとなることが期待される。

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 准教授
伊藤 宣 京都大学大学院医学研究科リウマチ性疾患制御学講座 准教授
遠藤平仁 東邦大学医学部内科学講座（大森）膠原病科 准教授
金子祐子 慶應義塾大学医学部リウマチ内科 助教
鎌谷直之 東京女子医科大学先端生命医科学研究所 客員教授
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
川人 豊 京都府立大学大学院医学研究科免疫内科学 准教授
岸本暢将 聖路加国際病院アレルギー・膠原病科 副医長
小池隆夫 北海道大学大学院医学研究科内科学講座第二内科 名誉教授
小嶋俊久 名古屋大学医学部附属病院整形外科 講師
瀬戸洋平 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 助教
中山健夫 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野 教授
西田圭一郎 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科靭帯構成学 整形外科 准教授
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
平田信太郎 産業医科大学医学部第一内科学講座 講師
松井利浩 (独)国立病院機構相模原病院リウマチ科 医長
松下 功 富山大学医学部整形外科 講師
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

研究協力者

【RA 診療ガイドライン作成分科会 分科会長：山中 寿】
長谷川三枝子 (社)日本リウマチ友の会 会長

【RA 臨床疫学データベース構築分科会 分科会長：針谷正祥】

瀧美達也 北海道大学大学院医学研究科内科学講座第二内科 教授
伊藤 聡 新潟県立リウマチセンターリウマチ科 診療部長
猪尾昌之 医療法人社団協志会宇多津浜クリニック 院長
井畑 淳 横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学 助教
岩橋充啓 東広島記念病院リウマチ膠原病センター 院長
太田修二 (株)日立製薬所多賀総合病院リウマチ膠原病センターリウマチ科 センター長

奥田恭章 道後温泉病院リウマチセンター内科 副院長
金子佳代子 草加市立病院 医長
齋藤和義 産業医科大学医学部第一内科学講座 准教授
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 副部長
田村直人 順天堂大学医学部膠原病内科 前任准教授
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 講師
長坂憲治 青梅市立総合病院リウマチ・膠原病科 副部長
南木敏宏 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 准教授
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 部長
萩山裕之 横浜市立みなと赤十字病院 部長
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 准教授
日高利彦 善仁会市民の森病院膠原病・リウマチセンター 所長
平田真哉 熊本大学医学部附属病院血液内科・膠原病内科・感染免疫診療部 医員
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 准教授

【RA 診療拠点病院ネットワーク構築分科会 分科会長：小池隆夫】

池田 啓 千葉大学医学部附属病院アレルギー・膠原病内科 助教
谷村一秀 北海道内科リウマチ科病院 院長

(研究分担者兼務者は記載省略)

A. 研究目的

我が国の関節リウマチ診療の標準化を目指して、1)エビデンスに基づいた診療ガイドラインの作成、2)リウマチ診療の地域格差、施設間格差などに関する実態調査のための疫学データベースの構築、3)医療の標準化・及び拠点病院の構築、などの研究活動を多角的に行う。

B. 研究方法

本研究の目的は、我が国におけるRA診療の標準化

であり、その目標達成のために3つの分科会形式で研究チームを構成している点が特徴的である。

1) RA診療ガイドライン作成分科会：生物学的製剤の導入により、関節リウマチの治療は大きく変貌を遂げており、アメリカリウマチ学会は2008年に、ヨーロッパリウマチ学会は2010年に、それぞれリウマチ診療ガイドラインを作成している。これに対して、我が国では平成16年に厚生労働省研究班によって作成されたものが最後であり、昨今の急速なリウマチ診療の進歩を反映したものにはなっていない。このため、Systemic Literature Review (SLR)の手法を駆使して、エビデンスの質と強さを分離するGRADE

recommendationに基づいたリウマチ診療ガイドラインを作成することを目指し、リウマチ専門医、臨床疫学者、医学統計学者、患者代表などからなるメンバーで診療ガイドラインガイドライン案を作成する。なお、本ガイドライン作成のステップとしては、1年目にクリニカルクエスチョンを作成し、関連論文のSLRと評価、2年目にガイドラインの策定、3年目にパブリックコメントとエキスパートオピニオンによる最終策定を計画している。

2) RA臨床疫学データベース構築分科会：RA診療の国際標準に基づいて、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し、RA診療拠点病院を中心とする新診療GLに基づく標準的診療を普及させるための基礎的なデータを提供する。具体的には、a. 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）b. 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疫学試験）、c. 関節リウマチにおける合併症に関する研究（COMORA; comorbidity of RA試験）などを3年計画で行う。活動性早期RA強化治療試験は、我が国の早期活動性RA患者を対象にメトトレキサート（MTX）の急速増量法と最大耐用量投与による寛解達成とその維持を治療目標とする計画的強化治療の有効性と安全性を、患者の治療反応性をみながら治療強度を調整する従来の治療方法と比較・検

討するランダム化群間並行比較試験である。T2T疫学試験は、中・高疾患活動性を有するRA患者に対してT2Tの治療アルゴリズムに基づいた治療を行い、寛解または低疾患活動性導入とその維持が、関節構造編み及び身体機能に与える影響を同定することを主目的としている。COMORA研究は、RA患者における各種合併症の頻度及び合併症に対する診療に関して系統的な調査を行うことを目的とした国際共同研究である。

3) RA診療拠点病院ネットワーク構築分科会：関節リウマチ診療拠点病院形成のための一つのツールとして関節超音波検査を選び、関節超音波検査の標準化・普及活動を通じてRA診療拠点病院ネットワークの構築を行う。具体的には、1) 関節超音波検査の評価法の標準化、2) 関節超音波検査を普及させるための講習会実施指針とモデルの作成、3) 関節超音波検査担当者を対象としたRAに対する教育活動並びに検査方法の講習会、4) 関節超音波検査を用いたRAの新たな診断（分類）基準の作成、などを行う。すでに、日本リウマチ学会では関節リウマチ超音波標準化小委員会を設置して、関節超音波検査の標準化・普及に努力をしている。また、本年度より各支部学術集会において関節超音波検査講習会を開始している。このため、この活動をさらに全国に展開すべく、3年計画で関節超音波検査の標準化・普及活動を通じて診療拠点病院ネットワークの構築を行う。

C. 研究結果

1) AGREEに準拠した方法論を用いてエビデンスに基づく診療ガイドラインを作成することが承認された。本ガイドラインはエビデンスの質と推奨の強さを分離するGRADE recommendationに基づいて作成することが提唱され、全員が合意した。GRADEはエビデンスを系統的に検索したのちに、エビデンスのdirectnessを考慮し、非専門医を含むパネル会議を開いて推奨度を定める手法である。医学の分野ではまだほとんど採用されていない新しい方法である。これに基づき、本年度は分科会全員でPICO(patient, intervention, comparison,

outcome)形式で 22 の領域におけるクリニカルクエスションを作成し、デルファイ法によるアウトカム指標の重みづけを決定した。今後、SLR を開始する予定である。

2) ①活動性早期 RA 強化治療試験では、本年度は研究計画書、同意説明文書、同意書などを作成し、東京医科歯科大学医学部附属病院治験等審査委員会に申請し、平成 23 年 9 月 30 日に承認された。現在、患者登録用 Web と電子症例報告書システムを作成中であり、平成 24 年 2 月からの運用、研究開始を目指している。②T2T 疫学試験では、研究計画書、同意説明文書、同意書などを作成し、東京医科歯科大学医学部附属病院治験等審査委員会に申請し、承認された。患者登録・管理のための研究用 Web を作成し、平成 23 年 10 月より登録を開始した。平成 24 年 8 月 31 日までに登録された患者を対象に、48 週後までの観察データを用いた中間解析を行い、平成 25 年 3 月 31 日までに登録された全患者を対象に、72 週後までの観察データを用いた最終解析を行う予定である。主要評価項目は、中・高疾患活動性を有する RA 患者を、「目標達成に向けた治療(T2T)」に基づいた治療を行い 72 週間観察した場合の、機能的予後および画像的予後規定因子である。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、「目標達成に向けた治療(T2T)」の実施率、「目標達成に向けた治療(T2T)」の阻害要因などである。③COMORA 試験においては、国内施設より計 207 例[男 39 : 女 168 例 ; 年齢は 62.8 +/- 12.7 歳(平均 +/- SD)]の RA 患者を登録した。喫煙歴ありは 39.6%、飲酒歴は 56.5%。現在の疾患活動性は、腫脹関節(28 関節中)1.9 +/- 2.7、圧痛関節 1.4 +/- 2.7、ESR 26.2 +/- 22.1 mm/hr、CRP 0.5 +/- 1.2 mg/dl、医師による疾患活動性の全般的評価 VAS (1-10) 1.7 +/- 1.9、患者による疾患活動性の全般的評価 VAS (1-10) 3.2 +/- 2.3、DAS28 (CRP) 2.5 +/- 1.1、SDAI 8.8 +/- 8.3、CDAI 8.3 +/- 7.7、また DAS28 <2.3 55.1%、SDAI ≤3.3 30.4%、CDAI ≤2.8 20.3%であった。現在のステロイド服用は 35.3%、

生物学的製剤の使用歴は 44.4%。合併症は、高血圧 32.4%、脂質異常症 23.7%、糖尿病 11.1%、虚血性心疾患 4.8%、脳卒中 1.4%にみられた。過去 1 年以内の血圧、血糖、コレステロール値の測定は各々 91.8、88.4、86.0%の患者で行われていた。現時点では、上記合併症の頻度は日本の一般人口と比較して有意差は見られていないが、来年度以降、海外データとの比較検討を行いたい。

3) ①関節超音波検査の定量・半定量法の標準化案の作成を検討した。②日本リウマチ学会関節リウマチ超音波標準化委員会委員による「定量・半定量法の標準化案」の妥当性の検討を進めた。③関節超音波講習会実施のための指針とモデルの作成ならびに講習会への患者参加の仕組みを作成した。④手指関節超音波検査を用いた新たな RA の診断(分類)基準を作成し、特にパワードプラ(PD)グレード 2 以上の滑膜炎がもっとも RA に特異的であることが明らかとなった。

D. 考察

RA 診療ガイドラインは我が国では 6 年前に作成されたものが最後であるが、新たな RA 診療ガイドラインの作成を通して、我が国の診療環境においてエビデンスに基づいた最新の診療を行うことが可能になる。なお、本ガイドラインはエビデンスの質と推奨の強さを分離する GRADE recommendation に基づいて作成すること、既存の SLR を有効活用しながら作成すること、などを行う。また、ガイドライン作成においては、利益相反マネジメントが必要になることや、ガイドラインは医師の裁量を制限するものではないことを明記して法的拘束力を弱める工夫が必要であると考えられる。さらに、本ガイドラインは 2012 年にドラフトを完成させ、日本リウマチ学会を中心として検証された後、Minds ホームページなどの媒体を通じて全国に広く提供される予定されており、我が国の RA 診療の標準化及び適正化が可能になることが期待される。

RA 臨床疫学データベースの構築に関しては、これまで定点観測としてはわずかに平成 20 年に関節リウマチ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。今回は、新規発症RA患者コホートを立ち上げることで、我が国におけるMTXを基軸とした早期RAの標準的治療を確立するためのエビデンスが得られるとともに、患者の視点から見たRA治療の我が国におけるunmet needsを明らかにすることが可能となる。

中・高疾患活動性RA患者における「目標達成に向けた治療(T2T)」に関する臨床疫学的研究では、T2Tの達成度、障害要因、目標達成に向けて解決すべき問題点を同定することができると同時に、T2Tの治療アルゴリズムに沿った治療の有効性も関するエビデンスを得ることができると同時に、関節リウマチにおける合併症に関する研究(COMORA; comorbidity of RA試験)は、フランスのDougados教授との国際的協同研究の一環として行い、RAの合併症と治療の現況に関するデータを取得することで、我が国のRA患者の特徴が明らかとなろう。

関節リウマチ診療拠点病院ネットワーク形成においては、本研究では関節リウマチ診療拠点病院形成のための一つのツールとして関節超音波検査を選び、関節超音波検査の標準化・普及活動を通じて拠点病院ネットワークの構築を行うことを可能にする。また、関節超音波検査を取り入れた新たなRA診療(分類)基準が出来上がる可能性が大である。

E. 結論

これまでの本研究の進捗状況は順調である。本研究の成果は、我が国の関節リウマチ診療の標準化及び適正化、関節リウマチ患者の疫学データベースの構築と発展、診療の地域格差の縮小・改善に大きく貢献するものと思われる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

1. Hashimoto J, Garnero P, van der Heijde D, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Yoshikawa H, Nishimoto N. Humanized anti-interleukin-6-receptor antibody

(tocilizumab) monotherapy is more effective in slowing radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis at high baseline risk for structural damage evaluated with levels of biomarkers, radiography, and BMI: data from the SAMURAI study. *Mod.Rheumatol.* 21(1): 10-15, 2011

2. Nakashioya H, Nakano K, Watanabe N, Miyasaka N, Matsushita S, Kohsaka H. Therapeutic effect of D1-like dopamine receptor antagonist on collagen-induced arthritis of mice. *Mod.Rheumatol.* 21(3): 260-266, 2011
3. Koike R, Tanaka M, Komano Y, Sakai F, Sugiyama H, Nanki T, Ide H, Jodo S, Katayama K, Matsushima H, Miwa Y, Morita K, Nakashima H, Nakamura H, Natsumeda M, Sato Y, Semba S, Tateishi M, Miyasaka N, Harigai M. Tacrolimus-induced pulmonary injury in rheumatoid arthritis patients. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 24(4): 401-406, 2011
4. Sakai R, Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Nakajima A, Atsumi T, Yasuda S, Tanaka Y, Saito K, Tohma S, Fujii T, Ihata A, Tamura N, Kawakami S, Sugihara T, Ito S, Miyasaka N, Harigai M. The REAL database reveals no significant risk of serious infection during treatment with a methotrexate dose of more than 8 mg/week in patients with rheumatoid arthritis. *Mod.Rheumatol.* 21(4): 444-448, 2011
5. Kawai S, Takeuchi T, Yamamoto K, Tanaka Y, Miyasaka N. Efficacy and safety of additional use of tacrolimus in patients with early rheumatoid arthritis with inadequate response to DMARDs- a multicenter, double-blind, parallel-group trial. *Mod.Rheumatol.* 21(5): 458-468, 2011
6. Toyomoto M, Ishido S, Miyasaka N, Sugimoto H, Kohsaka H. Anti-arthritis effect of E3

- ubiquitin ligase, c-MIR, expression in the joints. *Int. Immunol.* 23(3): 177-183, 2011
7. Yamazaki H, Nanki T, Miyasaka N, Harigai M. Methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole for *Pneumocystis pneumonia* prophylaxis. *J. Rheumatol.* 38(4):777, 2011
 8. Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, Yano T, Yoshinari T, Abe T, Koike T. Baseline tumour necrosis factor alpha levels predict the necessity for dose escalation of infliximab therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 70(7): 1208-1215, 2011
 9. Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Sakai R, Kameda H, Nakajima A, Saito K, Takeno M, Atsumi T, Tohma S, Ito S, Tamura N, Fujii T, Sawada T, Ida H, Hashiramoto A, Koike T, Ishigatsumo Y, Eguchi K, Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Harigai M; REAL Study Group. Incidence and risk factors for serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a report from the Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Longterm Safety. *J. Rheumatol.* 38(7): 1258-1264, 2011
 10. Kaneko K, Miyabe Y, Takayasu A, Fukuda S, Miyabe C, Ebisawa M, Yokoyama W, Watanabe K, Imai T, Muramoto K, Terashima Y, Sugihara T, Matsushima K, Miyasaka N, Nanki T. Chemerin activates fibroblast-like synoviocytes in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 13(5): R158, 2011
 11. Komano Y, Yagi N, Onoue I, Kaneko K, Miyasaka N, Nanki T. Arthritic joint-targeting small interfering RNA-encapsulated liposome: implication for treatment strategy for rheumatoid arthritis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 340(1): 109-113, 2012
 12. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Oba T, Yoshinari T, Baker D; the GO-FORTH Study Group. Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: results of the GO-FORTH study. *Ann. Rheum. Dis.* 2011 Nov 25. [Epub ahead of print]
 13. Harigai M, Takeuchi T, Tanaka Y, Matsubara T, Yamanaka H, Miyasaka N. Discontinuation of adalimumab treatment in rheumatoid arthritis patients after achieving low disease activity. *Mod. Rheumatol.* 2012 Jan 20. [Epub ahead of print]
 14. Tanaka M, Sakai R, Koike R, Komano Y, Nanki T, Sakai F, Sugiyama H, Matsushima H, Kojima T, Ohta S, Ishibe Y, Sawabe T, Ota Y, Ohishi K, Miyazato H, Nonomura Y, Saito K, Tanaka Y, Nagasawa H, Takeuchi T, Nakajima A, Ohtsubo H, Onishi M, Goto Y, Dobashi H, Miyasaka N, Harigai M. *Pneumocystis jirovecii pneumonia* associated with etanercept treatment in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective review of 15 cases and analysis of risk factors. *Mod. Rheumatol.* 2012 Feb 22. [Epub ahead of print]
 15. 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* 21:122-133, 2011
 16. Takeuchi T, Tanaka Y, Amano K, Hoshi D, Nawata M, Nagasawa H, Sato E, Saito K, Kaneko Y, Fukuyo S, Kurasawa T, Hanami K, Kameda H, Yamanaka H. Clinical, radiographic and functional effectiveness of tocilizumab for

- rheumatoid arthritis patients--REACTION 52-week study. *Rheumatology* 50:1908-1915, 2011
17. Takeuchi T, Tanaka Y, Kaneko Y, Tanaka E, Hirata S, Kurasawa T, Kubo S, Saito K, Shidara K, Kimura N, Nagasawa H, Kameda H, Amano K, Yamanaka H. Effectiveness and safety of adalimumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis: retrospective analyses of data collected during the first year of adalimumab treatment in routine clinical practice (HARMONY study) *Mod Rheumatol* in press
 18. Tanaka Y, Yamanaka H, Saito K, Iwata S, Miyagawa I, Seto Y, Momohara S, Nagasawa H, Kameda H, Kaneko Y, Izumi K, Amano K, Takeuchi T. Structural damages disturb functional improvement in patients with rheumatoid arthritis treated with etanercept *Mod Rheumatol* in press
 19. Takeuchi T, Tanaka Y, Kaneko Y, Tanaka E, Hirata S, Kurasawa T, Kubo S, Saito K, Shidara K, Kimura N, Nagasawa H, Kameda H, Amano K, Yamanaka H. Effectiveness and safety of adalimumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis: retrospective analyses of data collected during the first year of adalimumab treatment in routine clinical practice (HARMONY study). *Mod Rheumatol*. 2011[Epub ahead of print]
 20. Takeuchi T, Tanaka Y, Amano K, Hoshi D, Nawata M, Nagasawa H, Sato E, Saito K, Kaneko Y, Fukuyo S, Kurasawa T, Hanami K. Clinical, radiographic and functional effectiveness of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients--REACTION 52-week study. *Rheumatology* (Oxford). 50:1908-1915, 2011
 21. Kaneko Y, Kuwana M, Kameda H, Takeuchi T. Sensitivity and specificity of 2010 rheumatoid arthritis classification criteria. *Rheumatology* (Oxford) 50:1268-1274, 2011
 22. Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Fukushima A, Arima K, Fujikawa K, Iwamoto N, Aramaki T, Kamachi M, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Aoyagi K, Eguchi K. Magnetic resonance imaging (MRI) detection of synovitis and bone lesions of the wrists and finger joints in early-stage rheumatoid arthritis: comparison of the accuracy of plain MRI-based findings and gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced MRI-based findings. *Mod Rheumatol* [Epub ahead of print]
 23. Kita J, Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Suzuki T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A. Treatment discontinuation in patients with very early rheumatoid arthritis in sustained simplified disease activity index remission after synthetic disease-modifying anti-rheumatic drug administration. *Mod Rheumatol* [Epub ahead of print]
 24. Kita J, Tamai M, Arima K, Nakashima Y, Suzuki T, Kawashiri SY, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Aramaki T, Nakashima M, Fujikawa K, Tsukada T, Ida H, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A. Delayed treatment with tumor necrosis factor inhibitors in incomplete responders to synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs shows an excellent effect in patients with very early rheumatoid arthritis with poor prognosis factors. *Mod Rheumatol* [Epub ahead of print]
 25. Kawashiri SY, Kawakami A, Iwamoto N, Fujikawa K, Satoh K, Tamai M, Nakamura H, Okada A, Koga T, Yamasaki S, Ida H, Origuchi T, Eguchi K. The power Doppler ultrasonography score from

- 24 synovial sites or 6 simplified synovial sites, including the metacarpophalangeal joints, reflects the clinical disease activity and level of serum biomarkers in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 50(5):962-965, 2011
26. Yoshida K, Matsui K, Oshikawa H, Utsunomiya M, Kobayashi T, Kimura M, Deshpande GA, Kishimoto M. A graphic demonstration that the Disease Activity Score in 28 joints using the erythrocyte sedimentation rate is overly sensitive when erythrocyte sedimentation rates are low: Comment on the article by Smolen and Aletaha. *Arthritis and Rheumatism* 63:2149, 2011
27. Yoshida K, Matsui K, Nakano H, Oshikawa H, Utsunomiya M, Kobayashi T, Kimura M, Deshpande GA, Kishimoto M. Remission by Disease Activity Score 28-CRP and Disease Activity Score 28-ESR. *Arthritis Research and Therapy* 13:405, 2011
28. Yoshida K, Tokuda Y, Oshikawa H, Utsunomiya M, Kobayashi T, Kimura M, Deshpande GA, Matsui K, Kishimoto M. An observational study of tocilizumab and TNF-alpha inhibitor use in a Japanese community hospital: different remission rates, similar drug survival and safety. *Rheumatology* 50:2093-2099, 2011
29. Kato M, Atsumi T, Kurita T, Odani T, Fujieda Y, Otomo K, Horita T, Yasuda S, Koike T. Hepatitis B virus reactivation by immunosuppressive therapy in patients with autoimmune diseases: Risk analysis in hepatitis B surface antigen-negative cases. *J Rheumatol* 38(10):2209-2214, 2011
30. Hayashi M, Kojima T, Funahashi K, Kato D, Matsubara H, Shioura T, Kanayama Y, Hirano Y, Ishiguro N. Effect of total arthroplasty combined with anti-tumor necrosis factor agents in attenuating systemic disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology* 2011[Epub ahead of print]
31. Kojima T, Kaneko A, Hirano Y, Ishikawa H, Miyake H, Takagi H, Yabe Y, Kato T, Terabe K, Fukaya N, Tsuchiya H, Shioura T, Funahashi K, Hayashi M, Kato D, Matsubara H, Ishiguro N. Early aggressive intervention with tocilizumab for rheumatoid arthritis increases remission rate defined using a Boolean approach in clinical practice. *Modern Rheumatology* 2011[Epub ahead of print]
32. Kojima T, Kaneko A, Hirano Y, Ishikawa H, Miyake H, Oguchi T, Takagi H, Yabe Y, Kato T, Ito T, Terabe K, Fukaya N, Kanayama Y, Shioura T, Funahashi K, Hayashi M, Kato D, Matsubara H, Fujibayashi T, Kojima M, Ishiguro N for the TBC Study protocol of a multicenter registry of patients with rheumatoid arthritis starting biologic therapy in Japan: Tsurumai Biologics Communication Registry (TBCR) Study. *Modern Rheumatology* 2011[Epub ahead of print]
33. Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y, Shioura T, Hayashi M, Tsuboi S, Ishiguro N. Anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis patients with a history of deep prosthetic joint infection: a report of four cases. *Modern Rheumatology* 2011[Epub ahead of print]
34. Hayashi M, Kadomatsu K, Kojima T, Ishiguro N. Keratan sulfate and related murine glycosylation can suppress murine cartilage damage in vitro and in vivo. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 409(4):732-737, 2011
35. Harigai M, Tanaka Y, Maisawa S. Safety and

- Efficiency of Various Dosages of Ocrelizumab in Japanese Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Response to Methotrexate Therapy: A Placebo-controlled, Double-blind, Parallel-group Study. *J Rheumatol.* in press
36. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Yoshinaga T, Freundlich B, Suzukawa M. Safety and effectiveness of switching from infliximab to etanercept in patients with rheumatoid arthritis: results from a large Japanese postmarketing surveillance study. *Rheumatol Int.* in press
 37. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Yoshinaga T, Freundlich B, Suzukawa M. Safety and effectiveness responses to etanercept for rheumatoid arthritis in Japan: a sub-analysis of a post-marketing surveillance study focusing on the duration of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* in press
 38. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Yoshinaga T, Freundlich B, Suzukawa M. Postmarketing surveillance of safety and effectiveness of etanercept in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 21(4):343-351, 2011
 39. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Yoshinaga T, Freundlich B, Suzukawa M. Safety and effectiveness responses to etanercept for rheumatoid arthritis in Japan: a sub-analysis of a post-marketing surveillance study focusing on the duration of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* in press
 40. Koike T, Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Takei S, Takeuchi T, Yamanaka H, Tanaka Y. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: postmarketing surveillance report of the first 3,000 patients. *Mod Rheumatol.* in press
 41. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Takei S, Tanaka Y, Ito K, Yamanaka H. Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan: interim analysis of 3881 patients. *Ann Rheum Dis.* 70(12):2148-2151, 2011
 42. Takeuchi T, Tanaka Y, Kaneko Y, Tanaka E, Hirata S, Kurasawa T, Kubo S, Saito K, Shidara K, Kimura N, Nagasawa H, Kameda H, Amano K, Yamanaka H. Effectiveness and safety of adalimumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis: retrospective analyses of data collected during the first year of adalimumab treatment in routine clinical practice (HARMONY study). *Mod Rheumatol* in press
 43. Matsui T, Kuga Y, Nishino J, Kaneko A, Eto Y, Tohma S. Comparison of composite disease activity indices for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 21(2):134-143, 2011
 44. Takeuchi T, Tanaka Y, Kaneko Y, Tanaka E, Hirata S, Kurasawa T, Kubo S, Saito K, Shidara K, Kimura N, Nagasawa H, Kameda H, Amano K, Yamanaka H. Effectiveness and safety of adalimumab in Japanese patients with rheumatoid arthritis: retrospective analyses of data collected during the first year of adalimumab treatment in routine clinical practice (HARMONY study). *Mod Rheumatol.* in press
 45. Khan NA, Spencer HJ, Abda E, Aggarwal A, Alten R, Ancuta C, Andersone D, Bergman M,

- Craig-Muller J, Detert J, Georgescu L, Gossec L, Hamoud H, Jacobs JW, Laurindo IM, Majdan M, Naranjo A, Pandya S, Pohl C, Schett G, Selim ZI, Toloza S, Yamanaka H, Sokka T. Determinants of discordance in patient's and physician's rating of rheumatoid arthritis disease activity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 64(2):206-214, 2012
46. Seto Y, Tanaka E, Inoue E, Nakajima A, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H. Studies of the efficacy and safety of methotrexate at dosages over 8 mg/week using the IORRA cohort database. *Mod Rheumatol*. 21(6):579-593, 2011
47. Kameda H, Tokuda H, Sakai F, Johkoh T, Mori S, Yoshida Y, Takayanagi N, Taki H, Hasegawa Y, Hatta K, Yamanaka H, Dohi M, Hashimoto S, Yamada H, Kawai S, Takeuchi T, Tateda K, Goto H. Clinical and radiological features of acute-onset diffuse interstitial lung diseases in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with biological agents: importance of pneumocystis pneumonia in Japan revealed by a multicenter study. *Intern Med*. 50(4):305-313, 2011
48. Tanaka E, Mannalithara A, Inoue E, Iikuni N, Taniguchi A, Momohara S, Singh G, Yamanaka H. Effects of long-term corticosteroid usage on functional disability in patients with early rheumatoid arthritis, regardless of controlled disease activity. *Rheumatol Int*. in press
49. Kameda H, Kanbe K, Sato E, Ueki Y, Saito K, Nagaoka S, Hidaka T, Atsumi T, Tsukano M, Kasama T, Shiozawa S, Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T. Continuation of Methotrexate Resulted in Better Clinical and Radiographic Outcomes than Discontinuation upon Starting Etanercept in Patients with Rheumatoid Arthritis: 52-week Results from the JESMR Study. *J Rheumatol*. 38(8):1585-1592, 2011
50. Nakajima A, Inoue E, Shidara K, Hoshi D, Sato E, Seto Y, Tanaka E, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H. Standard treatment in daily clinical practice for early rheumatoid arthritis improved disease activity from 2001 to 2006. *Mod Rheumatol*. 21(6):594-597, 2011
51. 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*. 31(11):1487-0492, 2011
52. Hoshi D, Nakajima A, Inoue E, Shidara K, Sato E, Kitahama M, Seto Y, Tanaka E, Urano W, Ichikawa N, Koseki Y, Momohara S, Taniguchi A, Nishimoto N, Yamanaka H. Incidence of serious respiratory infections in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. *Mod Rheumatol*. in press
53. Shidara K, Inoue E, Hoshi D, Tanaka E, Seto Y, Nakajima A, Momohara S, Taniguchi A, Yamanaka H. The Influence of Individual Joint Impairment on Functional Disability in Rheumatoid Arthritis Using a Large Observational Database of Japanese Patients. *J Rheumatol*. in press
- H. 知的財産権の出願・登録
特になし

Ⅲ. 分 担 研 究 報 告