

の関節破壊の危険因子であることが判明した。さらに、これら危険因子に遺伝子を加えて検討を行ったところ、HLA-DRB1 SEおよび*PADI4* risk alleleが危険因子であることを明らかになった (Suzuki T, et al. PLoS One. (in press)). これらは独立した危険因子であり、因子が増えるほど手指関節破壊が進行するリスクが高くなることも判明した。

また外科的治療である手指伸筋腱断裂再建術に関しては腱断裂の本数が多いことは術後の治療成績を低下する因子であり、これは発症してから手術までの待機期間が長いことが関与していることが明らかになった。すなわち腱断裂が発症すれば成るべく早期に手術を行うことが望ましいことが明らかになった。

最後に手足での手術での合併症として感染に関しては、ステロイド、MTX 処方を受けていることが危険因子であり、これらの症例で手術を行う場合には注意が必要と考えられた。

E. 結論

RA の手指足趾に関する検討を行った。女性、若年発症、抗 CCP 抗体陽性者では早期に的確な薬物治療が必要であり、また手指伸筋腱断裂が発症してから成るべく早期に手術を行うことが望ましく、術後感染に関しては、ステロイド、MTX 処方を受けている症例では注意が必要である。今後は、HLA-DRB1 SE および *PADI4* risk allele の情報を加えて、日常診療にあたる必要がある。

F. 健康危険情報

RA 重症化の危険因子は、女性、若年発症、抗 CCP 抗体陽性、HLA-DRB1 SE、*PADI4* risk allele が独立した危険因子であり、この因子を多く持つほど手指の関節破壊が進行する危険性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Suzuki T, Ikari K, Yano K, Inoue E, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, **Momohara S**. *PADI4* and HLA-DRB1 are genetic risks for radiographic progression in RA patients, independent of ACPA status: results from the IORRA cohort study. PLoS One. (in press)
2. Hoshi D, Nakajima A, Shidara K, Seto Y, Tanaka E, Taniguchi A, **Momohara S**, Yamanaka H. Disability is the major negative predictor for achievement of Boolean-based remission in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. Mod Rheumatol. 2013 Mar 2. [Epub ahead of print]
3. Mikashima Y, Takagi T, Tomatsu T, Horikoshi M, Ikari K, **Momohara S**. Efficacy of acupuncture during post-acute phase of rehabilitation after total knee arthroplasty. J Tradit Chin Med. 2012;32(4):545-8.
4. Furuya T, Hosoi T, Tanaka E, Nakajima A, Taniguchi A, **Momohara S**, Yamanaka H. Prevalence of and factors associated with vitamin D deficiency in 4,793 Japanese patients with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2013 Feb 20. [Epub ahead of print]
5. Seto Y, Inoue E, Shidara K, Hoshi D, Sugimoto N, Sato E, Tanaka E, Nakajima A, Taniguchi A, **Momohara S**, Yamanaka H. Functional disability can deteriorate despite suppression of disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a large observational cohort study. Mod Rheumatol. 2013 Jan 16. [Epub ahead of print]
6. Mochizuki T, **Momohara S**, Yano K, Shirahata T, Ikari K. Evaluation of the efficacy and safety of etanercept 50 mg once weekly in Japanese patients with rheumatoid arthritis and comparison with 25 mg etanercept twice weekly. Mod Rheumatol. 2012 Nov 9. [Epub ahead of print]
7. Yano K, Ikari K, Iwamoto T, Saito A, Naito Y, Kawakami K, Suzuki T, Imamura H, Sakuma Y, Hiroshima R, **Momohara S**. Proximal rotational closing-wedge osteotomy of the first metatarsal in rheumatoid arthritis: clinical and radiographic evaluation of a continuous series of 35 cases. Mod Rheumatol. 2012 Oct 16. [Epub ahead of print]
8. Nakajima A, Saito K, Kojima T, Amano K, Yoshio T, Fukuda W, Inoue E, Taniguchi A, **Momohara S**, Minota S, Takeuchi T, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H. No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from the biologics register of six rheumatology institutes in Japan. Mod Rheumatol. 2012 Oct 17. [Epub ahead of print]
9. Myouzen K, Kochi Y, Okada Y, Terao C, Suzuki A, Ikari K, Tsunoda T, Takahashi A, Kubo M, Taniguchi A, Matsuda F, Ohmura K, **Momohara S**, Mimori T, Yamanaka H, Kamatani N, Yamada R, Nakamura Y, Yamamoto K. Functional Variants in NFKBIE and RTKN2 Involved in Activation of the NF- κ B Pathway Are Associated with Rheumatoid Arthritis in Japanese. PLoS Genet. 2012 Sep;8(9):e1002949. doi: 10.1371/journal.pgen.1002949. Epub 2012 Sep 13.
10. Kitahama M, Nakajima A, Inoue E, Taniguchi A, **Momohara S**, Yamanaka H. Efficacy of adjunct tacrolimus treatment in patients with rheumatoid arthritis with inadequate responses to methotrexate. Mod Rheumatol. 2012 Sep 14. [Epub ahead of print]
11. Tanaka E, Hoshi D, Igarashi A, Inoue E, Shidara K, Sugimoto N, Sato E, Seto Y, Nakajima A, **Momohara S**, Taniguchi A, Tsutani K, Yamanaka H. Analysis of direct medical and nonmedical costs for care of rheumatoid arthritis patients using the

- large cohort database, IORRA. Mod Rheumatol. 2012 Aug 10. [Epub ahead of print]
12. Furuya T, Inoue E, Hosoi T, Taniguchi A, **Momohara S**, Yamanaka H. Risk factors associated with the occurrence of hip fracture in Japanese patients with rheumatoid arthritis: a prospective observational cohort study. Osteoporos Int. 2012 Jul 17. [Epub ahead of print]
 13. Terao C, Ohmura K, Ikari K, Kochi Y, Maruya E, Katayama M, Yurugi K, Shimada K, Murasawa A, Honjo S, Takasugi K, Matsuo K, Tajima K, Suzuki A, Yamamoto K, **Momohara S**, Yamanaka H, Yamada R, Saji H, Matsuda F, Mimori T. ACPA-Negative RA Consists of Two Genetically Distinct Subsets Based on RF Positivity in Japanese. PLoS One. 2012;7(7):e40067.
 14. Yamanaka H, Seto Y, Tanaka E, Furuya T, Nakajima A, Ikari K, Taniguchi A, **Momohara S**. Management of rheumatoid arthritis: the 2012 perspective. Mod Rheumatol. 2012 Jul 7. [Epub ahead of print]
 15. **Momohara S**, Hashimoto J, Tsuboi H, Miyahara H, Nakagawa N, Kaneko A, Kondo N, Matsuno H, Wada T, Nonaka T, Kanbe K, Takagi H, Murasawa A, Matsubara T, Suguro T. Analysis of perioperative clinical features and complications after orthopaedic surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in a real-world setting: results from the multicentre TOPP (TOcilizumab in Perioperative Period) study. Mod Rheumatol. 2012 Jun 10. [Epub ahead of print]
 16. Sato E, Nishimura K, Nakajima A, Okamoto H, Shinozaki M, Inoue E, Taniguchi A, **Momohara S**, Yamanaka H. Major depressive disorder in patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 2012 May 23. [Epub ahead of print]
 17. Okada Y, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Kawaguchi T, Stahl E, Kurreman F, Nishida N, Ohmiya H, Myouzen K, Takahashi M, Sawada T, Nishioka Y, Yukioka M, Matsubara T, Wakitani S, Teshima R, Tohma S, Takasugi K, Shimada K, Murasawa A, Honjo S, Matsuo K, Tanaka H, Tajima K, Suzuki T, Iwamoto T, Kawamura Y, Tanii H, Okazaki Y, Sasaki T, Gregersen PK, Padyukov L, Worthington J, Siminovitch KA, Lathrop M, Taniguchi A, Takahashi A, Tokunaga K, Kubo M, Nakamura Y, Kamatani N, Mimori T, Plenge RM, Yamanaka H, **Momohara S**, Yamada R, Matsuda F, and Yamamoto K. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies multiple novel loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. Nat Genet. 2012 Mar 25;44(5):511-6.
 18. Suzuki T, Ikari K, Kawaguchi Y, Yano K, Iwamoto T, Kawamoto M, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, **Momohara S**. Non-synonymous variant (Gly307Ser) in CD226 is associated with susceptibility in Japanese rheumatoid arthritis patients. Mod Rheumatol. 2012 Feb 21. [Epub ahead of print]
 19. Shidara K, Taniguchi A, Inoue E, Hoshi D, Tanaka E, Seto Y, Nakajima A, **Momohara S**, Yamanaka H. The impact of individual joint impairment on functional disability in RA using a large observational database of Japanese RA patients. J Rheumatol. 2012;39(3):476-80.
 20. Terao C, Ikari K, Ohmura K, Suzuki T, Iwamoto T, Takasugi K, Saji H, Taniguchi A, **Momohara S**, Yamanaka H, Matsuda F, Mimori T. Quantitative effect of HLA-DRB1 alleles to ACPA levels in Japanese rheumatoid arthritis: no strong genetic impact of shared epitope to ACPA levels after stratification of HLA-DRB1*09:01. Ann Rheum Dis. 2012 Jun;71(6):1095-7.
 21. Iwamoto T, Ikari K, **Momohara S**. Pseudotumor from a metal-on-metal hip. J Rheumatol. 2011;38(10):2265.
 22. 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. 2012 Apr;22(2):186-94.
 23. **Momohara S**, Ikari K, Kawakami K, Iwamoto T, Inoue E, Yano K, Sakuma Y, Hiroshima R, Tokita A, Taniguchi A, Yamanaka H. The increasing disease duration of patients at the time of orthopedic surgery for rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2012;32(10):3323-4.
 24. **Momohara S**, Inoue E, Ikari K, Yano K, Tokita A, Honjo Y, Sakuma Y, Hiroshima R, Iwamoto T, Seto Y, Tanaka E, Taniguchi A, Yamanaka H. Comparison of characteristics and therapeutic efficacy in rheumatoid arthritis patients treated by rheumatologists and orthopedic surgeons under a team medicine approach in a same institute. Mod Rheumatol. 2012;22(2):209-15.
 25. 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. 2012;22(1):122-7.

H.知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

RA 上肢関節（肩・肘・手関節）の生活機能における寄与度に関する研究

研究分担者	行岡 正雄	医療法人行岡医学研究会	行岡病院	院長
研究協力者	正富 隆	医療法人行岡医学研究会	行岡病院	副院長
研究協力者	渡辺 牧代	医療法人行岡医学研究会	行岡病院	整形外科
研究協力者	端野 加織	医療法人行岡医学研究会	行岡病院	作業療法科

研究要旨

肘人工関節置換術（TEA）は罹患関節の除痛と肘関節可動域の改善に効果的であった。そこでTEA後の上肢の機能をDASH(Disabilities of the arm)を用いて評価したところその成績にばらつきがあるものの「鞆を持つ」「洗髪・ドライヤー」「ナイフで食事をする」等の動作はおおむね良好な結果を呈していた。この成績良好例は同時に前腕の回内外が70°以上改善した症例にみられる傾向があった。TEA手術の際には前腕の回内外が70°以下の症例では同時に遠位橈尺関節に対する手術を加えることでより上肢機能が改善するものと思われる。

A. 研究目的

RA 上肢多関節障害例においては、罹患関節個別に再建術を考慮・施行してもそれがすなわち上肢全体の機能改善に繋がるとは限らない。目的獲得機能を達成するためには関節再建の優先順位や術式を考慮することが重要である。その戦略を確立し、標準化するためには、基本的な生活機能において、上肢の各関節がいかに寄与しているかを明らかにすることが不可欠である。今年度の研究目的は、平成14～16年に行われた厚生労働省科学研究「関節リウマチの頸椎・上肢機能再建に関する研究」（主任研究者：米延策雄）の中で辺見らにより為された「脊椎・上肢協同運動の動作解析」（健常者ボランティアの解析）により明らかにされた結果をもとにして、多関節障害 RA 患者で術後の除痛と獲得可動域の安定している人工肘関節置換術（TEA）例において、肘関節が寄与する生活機能と上肢各関節の関係について検証・考察し、今後の研究方針を明確にすることである。

B. 症例及び方法

（対象）

TEA 術前術後1年以上2年以内の肘関節可動域と前腕の回旋（回内・回外）角度及びDASHが計測されている9例（男1例、女8例）、12肘（右3肘、左9肘）を対象とした。術前術後の評価期間については上記の如く関節障害が進行する疾患特性によるバイアスをできるだけ排除するため、必要かつ最短と考えられる期間として1年以上2年以内と設定した。

（方法）

これら9例12肘の術前術後の肘及び前腕の関節可動域とDASHの機能評価23項目の中で生活機能と考えられる11項目について検討した。

尚、11項目とは「瓶の蓋空け」「字を書く」「鍵回し」「鞆を持つ」「洗髪・ドライヤー」「重たいドアを開ける」「5kgの物の持ち上げ」「頭上の電球の交換」「背中を洗う」「プルオーバーを着る」「ナイフで食事をする」である。

C. 研究結果

肘関節可動域は術前 $123.3^{\circ} \pm 18.4$ ($85^{\circ} \sim 145^{\circ}$) から術後 $135.4^{\circ} \pm 7.8^{\circ}$ ($125^{\circ} \sim 150^{\circ}$) と改善し疼痛も著明に改善していた。上肢全体の安静時痛は術前、術後で評価できた9例中7例に改善を認めたと1例で不変又1例で悪化していた。9例（12肘）中、DASH11項目で4症例以上の改善をみたのは靴を持つ、洗髪・ドライヤー、ナイフで食事をする、の3項目であったがこれらの改善をみた症例はすべて前腕の回内外可動域が改善しており平均回外角度は術前 $63.3^{\circ} \pm 43.0$ (最小 10° ～最大 85°)、術後 $75.0^{\circ} \pm 12.5$ (最小 60° ～最大 90°) で回内角度平均は術前 $55.8^{\circ} \pm 16.4$ (最小 30° ～最大 80°)、術後 $78.3^{\circ} \pm 15.4$ (最小 50° ～最大 90°) で回外・回内を含めた平均回旋角度は術前 $119.2^{\circ} \pm 37.9$ (最小 70.0° ～最大 165.0°)、術後 $153.3^{\circ} \pm 27.1$ (最小 110.0° ～最大 180.0) と回旋角度の総和が改善していた。

D. 考察

辺見らによる光学式三次元位置計測システム（VICON 512™システム）を用いた先行研究によると健常者の洗髪動作は頸椎 39° 肩関節 61° 肘関節 135° であったがRA拘縮肘患者の洗髪動作における各関節の最大屈曲角度は頸椎 56° 肩関節 67° 肘関節 108 となっていた、すなわちRAによる肘関節拘縮のため肘関節屈曲角度が健常者の 135° から 108° と減少したのに対し頸椎、肩関節の屈曲角度はそれぞれ $39^{\circ} \sim 56^{\circ}$ に $61^{\circ} \sim 67^{\circ}$ に増加していた。このように上肢機能において一つの関節が障害されても他の関節が代償しており、上肢の機能を評価するためには関節可動域に限っても、頸椎、肩、肘、前腕、手、手指関節を総合的に評価することが重要である。上肢の機能としてDisabilities of the arm(DASH)が有名でよく用いられているが手術目的としての各関

節の機能を含めた上肢機能全体評価法としては十分とはいえないことが今回の調査で判明した。今回われわれの研究では肘関節、前腕の回旋（回外・回内）のみについて評価したが、TEA 施行前後を DASH を用いて評価したところ肘関節の除痛と屈曲角度の獲得とともに前腕の回旋制限を改善することが上肢の機能改善には必要なものと思われた。今後は肘及び前腕回旋に加えて肩関節、手関節、手指関節、を含めた総合的な RA 患者の上肢機能評価を行っていくつもりである。

E. 結論

TEA 手術においては前腕の回内・回外が 70° 以下に制限されている場合には遠位橈尺関節の追加手術を同時に行い前腕の回旋制限を改善する必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

- 1)行岡正雄 「線維筋痛症」.脊椎脊髄ジャーナル Vol.24 No.5 2011
- 2)行岡正雄 「多発性付着部炎と線維筋痛症との相互作用」.日本脊椎関節炎学会誌 Vol.3 No.1 145-150 2011
- 3)行岡正雄 「線維筋痛症と整形外科的疾患の鑑別」.線維筋痛症ガイドライン 2011.40-48 2011
- 4)行岡正雄 「精神的サポート」.関節リウマチのトータルマネジメント 185-191 2011
- 5)三木健司.行岡正雄. 「線維筋痛症」 Orthopaedics Vol.24 No.12 177-185 2011
- 6)三木健司.行岡正雄 「線維筋痛症」 Modern Physician Vol.30 No.12 1561-1568 2011
- 7)三木健司.行岡正雄 「手根管症候群の疼痛に対するプレガバリンの投与」 Practice of Pain Management Vol.2 No.2 54-55 2011
- 8)三木健司.行岡正雄 「線維筋痛症」 神経障害性疼痛.202-209 2011
- 9)Mie Fusama, Hideko Nakahara, Masao Yukioka, Keiji Maeda, et al. Improvement of health status evaluated by Arthritis Impact Measurement Scale 2 (AIMS-2) and Short Form-36 (SF-36) in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab. Mod Rheumatol.2012.1
- 10)Yukinori Okada, Chikashi Terao, Masao Yukioka, Yusuke Nakamura, Kazuhiko Yamamoto, et al. Meta-analysis identifies nine new loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population. nature genetics. 2012.5

2.学会発表

- 1)行岡正雄 「気圧の変動が関節リウマチ(RA)線維筋痛症(FM)の自律神経に与える影響」 第3回日本線維筋痛症学会 2011年9月 横浜
- 2)行岡正雄 「歩行困難関節リウマチ (RA) に対する徒手療法の効果」 第48回日本リハビリテーション医学会 2011年11月 千葉
- 3)行岡正雄 「気圧の変動が関節リウマチ(RA)線維筋痛症(FM)の自律神経に与える影響」 第48回日本リハ

ビリテーション医学会 2011年11月 千葉

- 4)行岡正雄: 整形外科領域の線維筋痛症. 中部日本整形外科災害外科学会.(教育講演).2012.4(大阪)
- 5) 行岡正雄他: 歩行困難線維筋痛症に対する multiple 刺絡の効果. 日本リハビリテーション学会.2012.5(福岡)
- 6) 行岡正雄他: リウマチ疾患における心のケア. 福岡リウマチのケア研究会.(教育講演).2012.8(福岡)
- 7) 行岡正雄: 線維筋痛症の整形外科・リウマチ科的診断とリハビリテーションを主体とする治療について. 線維筋痛症学会.(教育講演).2012.9(長崎)
- 8) 行岡正雄他: 歩行困難 FM に対する徒手及び刺絡治療. 線維筋痛症学会.2012.9(長崎)
- 9) 行岡正雄他: DHEA(S)低下の RA は BIO 投与時にステロイドが必要か? 日本臨床リウマチ学会 2012.11.23(神戸)
- 10) 行岡正雄他:歩行困難リウマチ (RA) に対する徒手療法.日本臨床リウマチ学会.2012.11.23(神戸)
- 11) 行岡正雄他:歩行困難線維筋痛症 (FM) に対する multiple 刺絡の効果. 日本臨床リウマチ学会.2012.11.23(神戸)
- 12) 行岡正雄:リウマチ病とうつ.中之島リウマチセミナー.2012.12.22(大阪)

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

関節リウマチ患者の動作分析に関する文献的検討 - 上肢・歩行・基本・起居動作 -

研究分担者 里宇 明元 慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室 教授
研究協力者 山口 智史 慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室 大学院生

研究要旨

国内外の文献を網羅的に検索し、関節リウマチ（RA）患者の動作分析に関する研究の動向を把握・整理することにより、多関節罹患重症 RA の生活機能障害評価と生活機能回復治療ガイドラインの確立に資することを目的とした。検索の結果（2012年7月）、原著論文は邦文で2編、英文で23編であり、RA患者の動作分析の研究は十分とは言えなかった。特に上肢機能や起居動作を含む日常生活活動（ADL）の研究は少なく、今後、RA患者の病態と多関節の機能が複合的に関わる ADL における問題点を明らかにするために、ADL に着目した動作分析研究が必要と考えられた。

A. 研究目的

近年、関節リウマチ（RA）の治療は薬剤の効果的な使用により、関節破壊や疼痛の減少など、患者の苦痛は軽減してきている。しかし、重症 RA 患者は依然として多く、RA のように多関節に障害を持つ患者にとって多関節の機能が複合的に関わる日常生活活動（ADL）の獲得が必要になる。しかしながら、多関節 RA に対する介入効果を、生活機能として総合的に評価する研究は少なく、治療ガイドラインおよびクリニカルパスの作成のためにはより多くのエビデンスの蓄積が必要である。

その第一段階として、今回、国内外の文献を網羅的に検索し、RA患者の動作分析に関する研究の動向を把握・整理することによって、多関節罹患重症 RA の生活機能障害評価と生活機能回復治療ガイドラインの確立に資することを目的とした。

B. 研究方法

国内における文献検索には、医学中央雑誌 (<http://www.jamas.or.jp/>) およびメディカルオンライン (<http://www.medicalonline.jp/>) を用いた。それぞれ2012年7月までに発表された文献を対象とした。キーワードは、「リウマチ or RA」、「慢性」、「動作分析」、「歩行分析」、「基本動作」、「起居動作」、「上肢動作」を組み合わせ、会議録を除く論文を検索した。また手術前後の動作分析研究を除外するため、「人工」を除外した。

英文における文献検索には、Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) を用いた。期間は、2012年7月までに発表された文献とした。キーワードには、「rheumatoid arthritis」、「chronic」、「severe」、「motion analysis」、「kinematics (kinesiology)」、「gait (walk)」、「daily activity」、「upper limb」、「analysis」を

組み合わせ、「total and/or arthroplasty」は除外した。

C. 研究結果

1. 邦文

検索された102文献の中から動作分析に関する文献を抽出し、アブストラクトの内容に基づいて選択した5文献について以下にまとめた。

原著論文は、非常に数少なく2編であった。1編目の文献は、手関節運動について電気角度計を用いた研究であり、中等度 RA 患者の手関節運動の制限とそれに伴う協調性の低下が ADL に影響を与える可能性が示されている¹⁾。2編目は、RA患者の膝関節の前額面モーメントについて歩行分析を行い、変形性膝関節症（OA）患者および健常者と比較をした研究である²⁾。OA患者では内反モーメントが大きかった一方、RA患者においては、その影響は相対的に小さいことが示されている。

その他の文献³⁾では、中等度から重度の RA 患者において、ADL 動作と機能障害との関係の分析や動作分析（起き上がりや立ち上がり）が行われているものの、動作の特徴を述べるにとどまっている。

2. 英文

検索された1,065文献の中から動作分析に関する文献を抽出し、アブストラクトの内容に基づいて選択した24文献（原著23、総説1）について以下にまとめた。

歩行に関する原著論文は18編であった。三次元解析装置や筋電図、電気角度計、加速度計などを用いて、高齢健常者と比較した研究が多く行われている。また足部機能に着目した動作分析が多く、疼痛や歩行パラメータとの関係について研究されている。

上肢に関する研究は少なく、4文献のみで、実際に

ADL で使用できる手の機能について、臨床的な機能評価と運動学的な評価を行い、ピンチ力が実用的な手の機能を表すことが報告されている⁴⁾。起居動作を含む ADL については 1 文献のみであり、高齢 RA 患者において、ejector chair からの立ち座りを運動学および動力学観点から分析し、ejector mechanism は座面が高いときには立ち座りを促進することが報告されている⁵⁾。

D. 考察

国内外の文献において、RA 患者の動作分析の研究は十分ではなかった。歩行動作に関しては、他の研究と比較して、多く報告されており、歩行動作、歩行能力と下肢関節変形や疼痛との関係など、病態を把握するための研究がされていた。一方で、上肢機能や起居動作を含む ADL の研究は少なく、手の機能とその動作分析に着目した研究が行われているが、多関節に障害を有する RA 患者において問題となりうる ADL 動作については、十分に検討されているとは言えないと考えられた。

E. 結論

国内外の文献の検索に基づき RA 患者の動作分析に関する研究を網羅的に調べ、その動向を把握・整理した。RA 患者を対象とした動作分析研究は、非常に少なく、今後、RA 患者の病態と日常生活での問題点を把握するために、多関節の機能が複合的に関わる ADL に着目した動作分析を行っていくことが必要である。

F. 引用文献

- 1) Yayama T, Kobayashi S, *et al.*: 慢性関節リウマチ患者の手関節の動作解析 (Motion analysis of the wrist joints in patients with rheumatoid arthritis). *Mod Rheumatol.* 2007; 17: 322-326.
- 2) 嶋田誠一郎, 佐々木伸一, 他: 変形性膝関節症および慢性関節リウマチ膝の歩行時前額面モーメント. *日本義肢装具学会誌.* 2000; 16: 291-296.
- 3) 阿部敏彦, 宮内博雄, 他: 慢性関節リウマチ患者の動作分析. *理学療法ジャーナル.* 1996; 30: 738-743.
- 4) Fowler NK, Nicol AC.: Functional and biomechanical assessment of the normal and rheumatoid hand. *Clin Biomech.* 2001; 16: 660-666.
- 5) Munro BJ, Steele JR, *et al.*: A kinematic and kinetic analysis of the sit-to-stand transfer using an ejector chair: implications for elderly rheumatoid arthritic patients. *J Biomech.* 1998; 31: 263-271.

Ⅲ. 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

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
石川肇	RAのMP関節高度掌側脱臼例に対する人工指関節置換術	岩本幸英 編	メジカルビュー社	2013
		OS NOW Instruction No.25, 人工関節置換術の合併症対策テクニック 予防と対処のコツ	東京	162-173
石川肇	手関節リウマチの手術 全手関節固定術	三浪明男 編	中山書店	2012
		整形外科手術イラストレイテッド 手関節・手指の手術	東京	216-228
石川肇	関節の見かた、上肢	村澤章・元木絵美 編	羊土社	2013
		根拠がわかる!実践ケアシリーズ リウマチケアハンドブック	東京	印刷中
石川肇	リストサポーターとEBM	村澤章, 元木絵美 編	羊土社	2013
		根拠がわかる!実践ケアシリーズ リウマチケアハンドブック	東京	印刷中
石川肇	リウマチ性炎症、結晶沈着性および蓄積性炎症	斎藤英彦, 吉津孝衛, 牧裕, 金谷文則	南江堂	2013
		手の外科診療ハンドブック (改訂第2版)	東京	印刷中

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
Nakajima A, Saito K, Kojima T, Amano K, Yoshio T, Fukuda W, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S, Minota S, Takeuchi T, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H.	No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from the biologics register of six rheumatology institutes in Japan.	Mod Rheumatol.		in press	2012
Takahashi N, Kojima T, Terabe K, Kaneko A, Kida D, Hirano Y, Fujibayashi T, Yabe Y, Takagi H, Oguchi T, Miyake H, Kato T, Fukaya N, Ishikawa H, Hayashi M, Tsuboi S, Kato D, Funahashi K, Matsubara H, Hattori Y, Hanabayashi M, Hirabara S, Yoshioka Y, Ishiguro N.	Clinical efficacy of abatacept in Japanese rheumatoid arthritis patients.	Mod Rheumatol.		Epub ahead of print	2012
Kaneko A, Hirano Y, Fujibayashi T, Hattori Y, Terabe K, Kojima T, Ishiguro N.	Twenty-four-week clinical results of adalimumab therapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: retrospective analysis for the best use of adalimumab in daily practice.	Mod Rheumatol.		Epub ahead of print	2012
Yabe Y, Kojima T, Kaneko A, Asai N, Kobayakawa T, Ishiguro N.	A review of tocilizumab treatment in 122 rheumatoid arthritis patients included in the Tsurumai Biologics Communication Registry (TBCR) Study.	Mod Rheumatol.	23(2)	245-53	2013
Hattori Y, Kojima T, Kato D, Matsubara H, Takigawa M, Ishiguro N.	A selective estrogen receptor modulator inhibits tumor necrosis factor- α -induced apoptosis through the ERK1/2 signaling pathway in human chondrocytes.	Biochem Biophys Res Commun.	421(3)	418-24	2012

Hirabara S, Kojima T, Takahashi N, Hanabayashi M, Ishiguro N.	Hyaluronan inhibits TLR-4 dependent cathepsin K and matrix metalloproteinase 1 expression in human fibroblasts.	Biochem Biophys Res Commun.	430(2)	664-668	2013
Hayashi M, Kojima T, Funahashi K, Kato D, Matsubara H, Shioura T, Kanayama Y, Hirano Y, Deguchi M, Kanamono T, Ishiguro N.	Pneumococcal polyarticular septic arthritis after a single infusion of infliximab in a rheumatoid arthritis patient: a case report.	J Med Case Reports.	6(1)	81	2012
石川肇	関節リウマチによる屈筋腱障害・断裂に対する手術	整・災外	55	165-174	2012
石川肇	手指・足趾の関節痛の原因・診断・治療	日医雑誌	141	1727-1732	2012
石川肇	生物学的製剤時代のリウマチ手の障害への対応	中部リウマチ	42	1-7	2012
村澤章, 中園清, 石川肇 ほか	生物学的製剤時代における関節リウマチリハビリテーションの動向	Jpn J Rehabil Med	49	699-703	2012
石川肇	リウマチ手指診療	MB Orthop.	24	7-15	2012
石川肇	関節リウマチの手の手術(人工中手[MP]関節置換術)	整形外科看護	18	60-64	2013
友利裕二, 石川肇, 阿部麻美 ほか	生物学的製剤導入と手の機能再建術でADLが著しく向上した重症RAの1例	中部リウマチ	42	48-49	2012

豊島洋一, 石川肇, 村澤章 ほか	関節リウマチ患者の生物学的製剤 使用下での下肢手術の検討	中部リウマチ	42	46-47	2012
石川肇	リウマチ母指変形	関節外科	32	in press	2013
石川肇	関節リウマチ - ケアからキュアを 目指した治療 - 機能再建術	日本臨牀	71	in press	2013
Miyajima T, Kim Y-T, Oda H	A study of change in bone metabolism in cases of gender identity disorder.	J Bone Miner Metab	30(4)	468-473	2012
Iizuka H, Takahashi K, Tanaka S, Kawamura K, Okano Y, Oda H	Predictive factors of cervical spondylotic myelopathy in patients with lumbar spinal stenosis. Arch Orthop Trauma Surg	Arch Orthop Trauma Surg.	132(5)	607-11	2012
Ito Y, Matsushita I, Watanabe H, Kimura T.	Anatomic mapping of short external rotators shows the limit of their preservation during total hip arthroplasty.	Clin Orthop Relat Res	470	1690-1695	2012
Kojima T, Yabe Y, Kaneko A, Hirano Y, Ishikawa H, Hayashi M, Miyake H, Takagi H, Kato T, Terabe K, Wanatabe T, Tsuchiya H, Kida D, Shioura T, Funahashi K, Kato D, Matsubara H, Takahashi N, Hattori Y, Asai N, Ishiguro N.	Monitoring C-reactive protein levels to predict favourable clinical outcomes from tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol		in press	2012

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.	22(6)	849-58	2012
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	Study protocol of a multicenter registry of patients with rheumatoid arthritis starting biologic therapy in Japan: Tsurumi Biologics Communication Registry (TBCR) study.	Mod Rheumatol	22	339-45	2012
Kojima M	Epidemiologic studies of psychosocial factors associated with quality of life among patients with chronic diseases in Japan.	J Epidemiol	22	7-11	2012
Oka H, Akune T, Muraki S, Tanaka S, Kawaguchi H, Nakamura K, Yoshimura N	The mid-term efficacy of intra-articular hyaluronic acid injections on joint structure: a nested case control study	Mod Rheumato		in press	
Kanazawa T, Nishino J, Tohma S, Tanaka S	Analysis of the affected joints in rheumatoid arthritis patients in a large Japanese cohort	Mod Rheumato	23(1)	44-9	2013
Jujo Y, Yasui T, Nagase Y, Kadono Y, Oka H, Tanaka S.	Patellar Fracture After Total Knee Arthroplasty for Rheumatoid Arthritis	J Arthroplasty	28(1)	40-3	2013
Miyazaki T, Iwasawa M, Nakashima T, Mori S, Shigemoto K, Nakamura H, Katagiri H, Takayanagi H, Tanaka S	Intracellular and extracellular ATP coordinately regulate the inverse correlation between osteoclast survival and bone resorption	J Biol Chem.	287(45)	37808-23	2012

Shinohara M, Nakamura M, Masuda H, Hirose J, Kadono Y, Iwasawa M, Nagase Y, Ueki K, Kadowaki T, Sasaki T, Kato S, Nakamura H, Tanaka S, Takayanagi H	Class IA phosphatidylinositol 3-kinase regulates osteoclastic bone resorption through Akt-mediated vesicle transport	J Bone Miner Res	27(12)	2464-75	2012
Soda N, Yasunaga H, Horiguchi H, Matsuda S, Ohe K, Kadono Y, Tanaka S	Risk factors affecting inhospital mortality after hip fracture: retrospective analysis using the Japanese Diagnosis Procedure Combination Database	BMJ Open	2(3)	e000416	2012
Oshima Y, Seichi A, Takeshita K, Chikuda H, Ono T, Baba S, Morii J, Oka H, Kawaguchi H, Nakamura K, Tanaka S.	Natural Course and Prognostic Factors in Patients with Mild Cervical Spondylotic Myelopathy with Increased Signal Intensity on T2-weighted Magnetic Resonance Imaging	Spine	37(22)	1909-13	2012
Miyamoto H, Miura T, Morita E, Morizaki Y, Uehara K, Ohe T, Tanaka S	Fungal arthritis of the wrist caused by Candida parapsilosis during infliximab therapy for rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol	22(6)	903-6	2012
二木康夫、竹内勤	生物学的製剤時代における血清軟骨マーカーの臨床的意義について	Clinical Calcium	22(2)	205-212	2012
二木康夫、竹内勤	関節リウマチに対する生物学的製剤治療における血清軟骨バイオマーカーの重要性	Rheumatology Clinical Research	1(1)	53-57	2012
Niki Y, Takeuchi T, Nakayama M, Nagasawa H, Kurasawa T, Yamada H, Toyama Y, Miyamoto T.	Clinical significance of cartilage biomarkers for monitoring structural joint damage in rheumatoid arthritis patients treated with anti-TNF therapy	PLoS One	7(5)	e37447	2012
西田圭一郎、中原龍一、橋詰謙三、斎藤太一、金澤智子、小澤正嗣、那須義久、尾崎敏文	生物学的製剤の登場による手術療法の動向と適応の変化について	日整会誌	86	394-400	2012

Yamada S, Hirao M, Tsuboi H, Akita S, Matsushita M, Ohshima S, Saeki Y, Hashimoto J.	Involvement of valgus hindfoot deformity in hallux valgus deformity in rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol.		Epub ahead of print	2013
Ebina K, Shi K, Hirao M, Kaneshiro S, Morimoto T, Koizumi K, Yoshikawa H, Hashimoto J.	Vitamin K2 administration is associated with decreased disease activity in patients with rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol.		Epub ahead of print	2012
濱井 敏、宮原 寿明、江崎幸雄、平田 剛、足達 永、千住 隆博、糸川 高史	関節リウマチにおける人工膝関節置換術後大腿骨コンポーネント周囲骨折に対するロッキングプレート固定—術前計画と術後成績—	九州リウマチ	32(1)	26-33	2012
西嶋 達也、宮崎 清、平田剛、寺田 和正、江崎 幸雄、小原 伸夫、濱井 敏、足達永、伊東 孝浩、千住 隆博、宮原 寿明	金属アレルギーが原因と考えられた人工膝関節のゆるみの一症例	九州リウマチ	32(1)	69-74	2012
千住 隆博、濱井 敏、宮原寿明、江崎 幸雄、平田 剛、足達 永、上野山 紗織、岩本美帆	鎖骨病的骨折をきたした掌蹠膿疱症性骨関節炎の一例	九州リウマチ	32(2)	128-134	2012
岡田 悠子、宮原 寿明、江崎幸雄、平田 剛、大石 正信、由布 竜矢、安田 康生、前川啓	関節リウマチの人工膝関節ルーニングに高度滑膜炎と骨脆弱性の関与が考えられた1例	九州リウマチ	32(2)	135-140	2012
Suzuki T, Ikari K, Yano K, Inoue E, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S.	PADI4 and HLA-DRB1 are genetic risks for radiographic progression in RA patients, independent of ACPA status: results from the IORRA cohort study.	PLoS One		in press	
Hoshi D, Nakajima A, Shidara K, Seto Y, Tanaka E, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H.	Disability is the major negative predictor for achievement of Boolean-based remission in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab.	Mod Rheumatol.		Epub ahead of print	2013
Furuya T, Hosoi T, Tanaka E, Nakajima A, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H.	Prevalence of and factors associated with vitamin D deficiency in 4,793 Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Clin Rheumatol.		Epub ahead of print	2013

Seto Y, Inoue E, Shidara K, Hoshi D, Sugimoto N, Sato E, Tanaka E, Nakajima A, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H.	Functional disability can deteriorate despite suppression of disease activity in patients with rheumatoid arthritis: a large observational cohort study.	Mod Rheumatol.		Epub ahead of print	2013
Mochizuki T, Momohara S, Yano K, Shirahata T, Ikari K.	Evaluation of the efficacy and safety of etanercept 50 mg once weekly in Japanese patients with rheumatoid arthritis and comparison with 25 mg etanercept twice weekly.	Mod Rheumatol.		Epub ahead of print	2012
Momohara S, Hashimoto J, Tsuboi H, Miyahara H, Nakagawa N, Kaneko A, Kondo N, Matsuno H, Wada T, Nonaka T, Kanbe K, Takagi H, Murasawa A, Matsubara T, Suguro T.	Analysis of perioperative clinical features and complications after orthopaedic surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in a real-world setting: results from the multicentre TOPP (TOcilizumab in Perioperative Period) study.	Mod Rheumatol.		Epub ahead of print	2012
Yano K, Ikari K, Iwamoto T, Saito A, Naito Y, Kawakami K, Suzuki T, Imamura H, Sakuma Y, Hiroshima R, Momohara S.	Proximal rotational closing-wedge osteotomy of the first metatarsal in rheumatoid arthritis: clinical and radiographic evaluation of a continuous series of 35 cases.	Mod Rheumatol.		Epub ahead of print	2012
Mikashima Y, Takagi T, Tomatsu T, Horikoshi M, Ikari K, Momohara S.	Efficacy of acupuncture during post-acute phase of rehabilitation after total knee arthroplasty.	J Tradit Chin Med.	32(4)	545-8	2012
Momohara S, Ikari K, Kawakami K, Iwamoto T, Inoue E, Yano K, Sakuma Y, Hiroshima R, Tokita A, Taniguchi A, Yamanaka H.	The increasing disease duration of patients at the time of orthopedic surgery for rheumatoid arthritis.	Rheumatol Int.	32(10)	3323-4	2012
Momohara S, Inoue E, Ikari K, Yano K, Tokita A, Honjo Y, Sakuma Y, Hiroshima R, Iwamoto T, Seto Y, Tanaka E, Taniguchi A, Yamanaka H.	Comparison of characteristics and therapeutic efficacy in rheumatoid arthritis patients treated by rheumatologists and orthopedic surgeons under a team medicine approach in a same institute.	Mod Rheumatol.	22(2)	209-15	2012

<p>Myouzen K, Kochi Y, Okada Y, Terao C, Suzuki A, Ikari K, Tsunoda T, Takahashi A, Kubo M, Taniguchi A, Matsuda F, Ohmura K, Momohara S, Mimori T, Yamanaka H, Kamatani N, Yamada R, Nakamura Y, Yamamoto K.</p>	<p>Functional Variants in NFKBIE and RTKN2 Involved in Activation of the NF-κB Pathway Are Associated with Rheumatoid Arthritis in Japanese.</p>	<p>PLoS Genet.</p>	<p>8(9)</p>	<p>e1002949.</p>	<p>2012</p>
<p>Terao C, Ohmura K, Ikari K, Kochi Y, Maruya E, Katayama M, Yurugi K, Shimada K, Murasawa A, Honjo S, Takasugi K, Matsuo K, Tajima K, Suzuki A, Yamamoto K, Momohara S, Yamanaka H, Yamada R, Saji H, Matsuda F, Mimori T.</p>	<p>ACPA-Negative RA Consists of Two Genetically Distinct Subsets Based on RF Positivity in Japanese.</p>	<p>PLoS One.</p>	<p>7(7)</p>	<p>e40067</p>	<p>2012</p>
<p>Okada Y, Terao C, Ikari K, Kochi Y, Ohmura K, Suzuki A, Kawaguchi T, Stahl E, Kurreman F, Nishida N, Ohmiya H, Myouzen K, Takahashi M, Sawada T, Nishioka Y, Yukioka M, Matsubara T, Wakitani S, Teshima R, Tohma S, Takasugi K, Shimada K, Murasawa A, Honjo S, Matsuo K, Tanaka H, Tajima K, Suzuki T, Iwamoto T, Kawamura Y, Tanii H, Okazaki Y, Sasaki T, Gregersen PK, Padyukov L, Worthington J, Siminovitch KA, Lathrop M, Taniguchi A, Takahashi A, Tokunaga K, Kubo M, Nakamura Y, Kamatani N, Mimori T, Plenge RM, Yamanaka H, Momohara S, Yamada R, Matsuda F, and Yamamoto K.</p>	<p>Meta-analysis of genome-wide association studies identifies multiple novel loci associated with rheumatoid arthritis in the Japanese population.</p>	<p>Nat Genet.</p>	<p>44(5)</p>	<p>511-6</p>	<p>2012</p>

Shidara K, Taniguchi A, Inoue E, Hoshi D, Tanaka E, Seto Y, Nakajima A, Momohara S, Yamanaka H.	The impact of individual joint impairment on functional disability in RA using a large observational database of Japanese RA patients.	J Rheumatol.	39(3)	476-80	2012
Terao C, Ikari K, Ohmura K, Suzuki T, Iwamoto T, Takasugi K, Saji H, Taniguchi A, Momohara S, Yamanaka H, Matsuda F, Mimori T.	Quantitative effect of HLA-DRB1 alleles to ACPA levels in Japanese rheumatoid arthritis: no strong genetic impact of shared epitope to ACPA levels after stratification of HLA-DRB1*09:01.	Ann Rheum Dis.	71(6)	1095-7	2012
Iwamoto T, Ikari K, Momohara S.	Pseudotumor from a metal-on-metal hip.	J Rheumatol.	38(10)	2265	2011
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.	22(2)	186-94	2012
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.	22(1)	122-7	2012
Fusama M, Nakahara H, Hamano Y, Nishide M, Kawamoto K, Hosokawa T, Nozato S, Higa S, Igarashi T, Takeuchi E, Kuroiwa T, Shimaoka Y, Yukioka M, Miura Y, Higashi K, Kuritani T, Maeda K.	Improvement of health status evaluated by Arthritis Impact Measurement Scale 2 (AIMS-2) and Short Form-36 (SF-36) in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab.	Mod Rheumatol.	23(2)	276-83	2013

IV. 研究成果の刊行物・別刷

A review of tocilizumab treatment in 122 rheumatoid arthritis patients included in the Tsurumai Biologics Communication Registry (TBCR) Study

Yuichiro Yabe · Toshihisa Kojima · Atsushi Kaneko · Nobuyuki Asai · Tomonori Kobayakawa · Naoki Ishiguro

Received: 2 December 2011 / Accepted: 23 March 2012 / Published online: 22 April 2012
© Japan College of Rheumatology 2012

Abstract

Objectives Biologics have transformed the treatment of rheumatoid arthritis. Clinical remission is now the goal. We sought to verify whether the administration of tocilizumab—a biologic—can help to achieve current treatment goals.

Methods Using data from the Tsurumai Biologics Communication Registry for 122 patients treated with tocilizumab, we evaluated changes in DAS28-ESR at 12 months after initiation, and also evaluated remission rates defined using conventional and new Boolean-based remission criteria. We divided 50 patients who had received tocilizumab as a first-line treatment into two groups [disease duration at baseline of 12 months or less (≤ 12 M) and more than 12 months (>12 M)].

Results At 12 months after initiation, there was no difference in DAS28-ESR, and remission rates based on the

conventional criterion were also comparable (50 % in both groups). However, under the new criterion, remission was 50.0 % in the ≤ 12 M group against 12.5 % in the >12 M group ($p = 0.0181$). Among the individual components of the new remission criterion, the small proportion of patients in the >12 M group with a patient global assessment (PtGA) of ≤ 1 had a particularly strong influence on the remission rate for that group, but this component was not as important for the ≤ 12 M group.

Conclusions When used as a first-line biological drug for patients with early-stage RA (≤ 12 M), tocilizumab appears to provide high rates of remission under the Boolean-based remission criterion, which were strongly affected by the PtGA.

Keywords Interleukin-6 · Multicenter study · Remission · Rheumatoid arthritis · Tocilizumab

Y. Yabe (✉)

Department of Rheumatology, Tokyo Kosei Nenkin Hospital,
5-1 Tsukudo-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8543, Japan
e-mail: y-yabe@tkn-hosp.gr.jp

T. Kojima · N. Ishiguro

Department of Orthopedic Surgery and Rheumatology,
Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan

A. Kaneko

Department of Orthopedic Surgery, Nagoya Medical Center,
Nagoya, Japan

N. Asai

Department of Orthopedic Surgery, Nakatsugawa Municipal
General Hospital, Nakatsugawa, Japan

T. Kobayakawa

Department of Rheumatology, Toyohashi Municipal Hospital,
Toyohashi, Aichi, Japan

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic inflammatory autoimmune disease characterized by chronic and destructive inflammation of the joints. The major transformation in treatment brought about by the advent of biologics over the last few years in particular has evoked a number of responses: the European League Against Rheumatism (EULAR) has published *Recommendations for the management of RA with synthetic and biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs)* [1]; the American College of Rheumatology (ACR) and EULAR have jointly drawn up new classification criteria defining rheumatoid arthritis as “having at least one joint with definite clinical synovitis, with the synovitis not better explained by another disease” [2]; and the concept of

“treat-to-target (T2T)” [3] has emerged, which defines clinical remission as the goal of treatment and seeks to educate the many people involved in treating RA that tight control is the cornerstone of treatment. Then, in 2011, new criteria aiming for even higher levels of remission than those defined by the ACR and EULAR—the simplified disease activity index (SDAI), the clinical disease activity index (CDAI), and the Boolean definition—were proposed [4]. As a consequence of all this, the aim is for RA to be diagnosed sooner, and the goal of treatment is to meet the new remission criteria.

Tocilizumab (TCZ), developed in Japan, is the first anti-interleukin-6 (IL-6) receptor monoclonal antibody that targets IL-6. TCZ, which can now be used in the USA in patients who have shown inadequate response to anti-tumor necrosis factor (TNF) agents, can also be used in Japan as a first-line biologic treatment, and is applicable to some 30 % of patients in the clinical setting [5–7].

Using data from the Tsurumi Biologics Communication (TBC) Registry (a database of patients treated with biologics in the Department of Orthopedics in the Faculty of Medicine at Nagoya University and 20 affiliated institutions), we carried out an investigation to confirm the therapeutic response to TCZ, and we then considered its efficacy when used according to the ACR and EULAR recommendations and the T2T concept; we also examined the remission status achieved with the drug as determined using the new and the conventional remission criteria.

Patients and methods

Patients

The subjects included in this study were 122 patients diagnosed with RA under the 1987 ACR criteria [8] who were treated with TCZ from June 2008 to September 2009 according to data held by the TBCR [9, 10], and whose clinical progress could be followed for a period of 12 months or longer. The study was approved by the Ethics Committee of Tokyo Kosei Nenkin Hospital, the Faculty of Medicine, Nagoya University (approval number: 1164) and other associated hospitals, and personal information about the patients was strictly protected.

TCZ therapy

The dose of tocilizumab administered for RA in Japan and Europe is 8 mg/kg, but the dose used in the United States is only 4 mg/kg. In this study, 8 mg/kg TCZ was administered every 4 weeks in accordance with the TCZ treatment guidelines of the Japan College of Rheumatology [11]. This dose, 8 mg/kg, was maintained from initiation to the

end point. The methotrexate (MTX) dose administered was left to the judgment of the attending physician.

Therapeutic response

The response to TCZ was evaluated at 6 and 12 months after initiating treatment. The evaluation looked at changes in disease activity, using DAS28-ESR; remission was defined as DAS28-ESR <2.6 based on the revised EULAR criteria [12, 13]. Among the new criteria used to define remission (SDAI, CDAI, and the Boolean definition), we selected the Boolean criterion all ≤ 1 [tender joint count (TJC) ≤ 1 , swollen joint count (SJC) ≤ 1 , patient global assessment (PtGA) ≤ 1 cm, and C-reactive protein (CRP) ≤ 1 mg/dL] to denote remission [4].

Validation of recommendations and treat-to-target

To evaluate clinical response, we divided the 122 patients into 50 who had received TCZ as a first-line biological drug and 72 who were treated initially with an anti-TNF agent but had received TCZ as a second- or third-line biologic treatment. Then, under the presumption that treatment with TCZ starts early according to the concept of T2T, we further divided the 50 who had received TCZ as first-line treatment into a group of those with a disease duration at baseline of 12 months or less (≤ 12 M) and a group of those with a disease duration at baseline of more than 12 months (>12 M) (Fig. 1).

Validation of the new remission criterion

The percentages of the 122 patients who achieved remission under the new remission criterion (Boolean definition: all ≤ 1) and under the conventional remission criterion (DAS28-ESR <2.6) were calculated, and the baseline factors contributing to remission were identified for both situations. In order to examine differences in the remission rates seen with the new and the conventional criteria, we also analyzed the baseline characteristics in patients who had achieved remission under the conventional criterion but not under the new criterion, and those who had achieved remission according to both sets of criteria.

Statistical analysis

Efficacy in patients who discontinued administration was investigated on a last-observation-carried-forward basis. Fisher's exact test, Pearson's chi-square test, and the Wilcoxon rank sum test were used for comparisons between the two groups. The Wilcoxon signed-rank test was used to check for changes at 12 months after the initiation of TCZ treatment compared with baseline values