

## 厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 免疫アレルギー研究分野)

### 総合研究報告書

## 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 名誉教授

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 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 特定准教授  
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 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 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 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  
小嶋雅代 名古屋市立大学大学院医学研究科公衆衛生学 准教授  
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 講師  
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人体構成学整形外科 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】  
津谷喜一郎 東京大学大学院薬学系研究科・医薬政策学 特任教授  
五十嵐 中 東京大学大学院薬学系研究科・医薬政策学 特任助教  
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】  
渥美達也 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 副院長  
猪尾昌之 医療法人社団協志会宇多津浜クリニック 院長

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 おあしす内科リウマチ科クリニック 院長  
奥田恭章 道後温泉病院リウマチセンター内科 院長  
金子佳代子 草加市立病院膠原病内科 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  
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 助教  
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 医長  
田村直人 順天堂大学医学部膠原病内科 先任准教授  
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 部長  
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膠原病リウマチ内科 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)/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 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 助教  
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 特定准教授  
吉見竜介 横浜市立大学医学部免疫・血液・呼吸器内科学 助教

【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

#### 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

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、関節構造変化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。また、本年度は我が国の保険データベースであるJapan Medical Data Center Claims dataを用いた解析も併せて行った。なお、2012年1月から同年6月の被登録者のうち、同期間中にRAの診断名が2回以上、2か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患者と定義している。

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、昨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) RA 治療ガイドライン作成分科会において、過去2年間で集積したエビデンスの質の調査に基づき、GRADE による推奨度の評価を行った。その結果、現時点までに得られた原案と推奨度は山中の報告書に示す通りである。なお、本治療ガイドラインの作成は、日本リウマチ友の会 2,222 名に対して行われたアンケート調査結果を反映させながら、患者代表である日本リウマチ学会 3 名の同席のもとに行われた。

2) 活動性早期 RA 強化治療試験では、本研究は多施設共同ランダム化群間並行比較オープン試験であり、計 24 施設にて平成 24 年 5 月より実施した。“MTX を中心とする計画的強化治療群”および“通常治療群”各 120 症例ずつ、計 240 症例を目標に設定した。平成 24 年 5 月より登録を開始し、平成 26 年 1 月現在、114 例が登録されており、平成 25 年 10 月の時点で 24 週後までのデータが得られている 77 例（強化治療群：21 例、通常治療群：23 例）を対象に解析を行った。強化治療群で研究計画書に規定した MTX 最大到達量に達した症例は 17 例(81.0%)であり、MTX 不耐であった症例はいなかった。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、両群間で有意差はなかった。本研究結果を解析することにより、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重要なエビデンスが得られると期待される。

中・高疾患活動性 RA 患者における「目標達成に向けた治療」に関する臨床疫学的研究 (T2T 疫学試験) では、目標症例数 311 例のところ 308 例が登録された。282 例について登録時のデータが得られ、さらに 202 例について 48 週までのデータが

得られた。48 週での Simplified Disease Activity Index (SDAI) 寛解率は 48%、HAQ(Health Assessment Questionnaire) 寛解率は 61%、T2T 実施率は登録時から 24 週で 85%、24 週から 48 週で 86%と良好であった。vdH-modified Total Sharp Score(vdH-mTSS)が評価できた 183 例では 27%に有意な関節破壊の進行がみられた。72 週後の HAQ 等の評価による機能的予後および vdH-mTSS での画像的予後を平成 27 年 4 月までに収集し、これらを規定する因子を、多変量解析により同定する予定である。

COMORA study は、日本、アルゼンチン、オーストリア、エジプト、フランス、ドイツ、イタリア、韓国、モロッコ、オランダ、スペイン、台湾、イギリス、米国、ベネズエラの計 17 か国で行われた (主任研究者:Maxime Dougados 教授)。17 か国から 4586 例の RA 患者が登録され (日本からは計 207 例の RA 患者を登録) このうちの 3920 例が解析された。その結果、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していることが改めて明らかにされ、RA の治療において各種合併症に対する適切な対応が重要であることが改めて明確となった。また、我が国の RA 患者の特性も明らかとなった。

我が国の保健データベース、Japan Medical Data Center Claims Data (JMDC Claims Data) を用いた解析では、RA 2,762 名 (平均年齢 50.4 ± 11.3 才、女性 74.1%)、非 RA (27,620 名、平均年齢 50.0 ± 11.1、女性 74.1%) を対象として用いた。その結果、調査対象の各合併症の有病率 (RA vs. 非 RA) は、狭心症 (4.5% vs. 1.2%)、急性心筋梗塞 (0.4% vs. 0.1%)、虚血性心疾患 (5.0% vs. 1.4%)、高血圧 (23.6% vs. 9.0%)、高脂血症 (20.1% vs. 7.3%)、糖尿病 (6.0% vs. 2.5%)、骨粗鬆症 (19.9% vs. 1.2%) といずれの合併症においても RA 群の方が非 RA 群と比較して有意に高かった。また、背景因子で調整した非 RA 群に対する RA 群の合併症リスクを算出した結果、いずれの合併症においても有意な上昇を認め、RA と各合

併症の間の有意な関連性が示された。

3) 関節超音波検査の標準化・普及活動を通じて、関節リウマチ診療拠点病院のネットワークを我が国に構築する事を目的に本研究分科会活動を行った。関節超音波検査の標準化のために、評価法の妥当性を検討した。また、新たな早期関節リウマチの診断・分類基準（新 Nagasaki criteria）として、パワードプラ（PD）グレード 2 以上が RA に最も特異的な所見であること、また、2010 RA 分類基準に PD グレード 2 以上を加えることで、RA の診断精度が上がることを報告した [Kawashiri SY, et al. Mod Rheumatol. 2013 Jan;23(1):36-43.]を提唱し、その検証も行った。対象は関節エコー施行時に未治療早期関節症の 193 症例であるが、その結果、1. PD グレード 2 以上は RA 診断に妥当であり、2010 RA 分類基準との組み合わせで RA 診断能が向上すること 2. これは発症 6 ヶ月未満の症例および自己抗体陰性の症例にも適応できること 3. しかしながら PD グレード 2 以上を呈する non-RA 症例も散見されることが検証された。また、この PD シグナルは生物学的製剤の臨床的治療反応にも相関することも明らかとなった。このほか、講習会を通じた関節リウマチ診療の標準化と質の向上を目指すため、診療拠点病院の医師、検査技師を対象とした関節超音波講習会実施のための指針を作成し、日本リウマチ学会各支部による講習会を実施した。同時に本邦における関節超音波検査普及状況に応え、前年度提言した開催指針に則り、新たに中上級者向け講習会を開催した。

#### 1) D. 考察

1) 新たなRA治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。また、本ガイドラインは、日本リウマチ学会を中心としてパブリックコメントを募り、検証された後、電子媒体を通じて全国に

広く提供される予定である。

- 2) 我が国においても、MTXをアンカードラッグとする計画的強化療法の有効性と安全性が確認されつつあり、我が国における標準的治療法の確立に資すると思われる。
- 3) 「目標達成に向けた治療」(T2T)が我が国においても有用であり、T2Tの実施によって高い寛解率が得られることが明らかとなった。また、T2Tを実践する上での我が国の問題点も明確となりつつある。
- 4) COMORA studyを通じて、諸外国と我が国のRA患者の比較が可能となり、彼等のRA患者の疫学的特性が明らかにされた。
- 5) 我が国の大規模データベース（JMDC Claims Data）を用いた解析により、我が国RA患者の疫学的データが明らかにされるとともに、我が国RA患者が心血管障害、高脂血症、糖尿病、骨粗鬆症などの合併症を高頻度に有することが明らかとなった。これは、我が国においては、未だ早期発見・早期治療の導入が不十分であること、寛解達成に向けた治療がこれまでは徹底されていないことが示唆される。また、今後、ステロイド治療との関連性についても検討が必要であろう。
- 6) 関節超音波検査の標準化及び普及活動を行うことで、各地域に高度の専門性を有するRA診療拠点病院を設置できる可能性が明確となった。また、関節超音波検査がRA早期診断にきわめて有用であることも明らかとなった。
- 7) 「リウマチ対策」が講じられた結果、RAの総合的疾患活動性指標としてDAS28, SDAI, CDAIなどが日常診療にも導入されるようになった。さらに、これらの総合的疾患活動性指標を用いながら「目標達成に向けた治療」(treat-to-target; T2T)を行うことが、我が国においても根付きつつあることは喜ばしい。また、我が国においても、関節破壊の客観的指標としてmodified total Sharp score (mTSS)が用いられていることも明らかとなった。

8) 薬剤の安全性評価については、我が国のみで行われた各種生物学的製剤の市販後全例調査が世界的に大きなエビデンスをもたらした。また、IORRA、REAL、NinJaなどのRA患者データベースが我が国でも構築され、我が国RA患者の特性が明らかにされるとともに、薬剤の適正使用に大きく貢献をしている。

#### E. 結論

本研究は、我が国のRA診療の標準化及び適正化、RA患者の疫学データベースの構築と発展、RA診療拠点病院の設立などに大きく資するものであり、RA診療における病院格差及び地域格差の縮小・改善にも大きく貢献するものであると思われる。

#### 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-arthritic 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, Ishigatsubo 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. 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
  16. 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.* 22(6): 814-822, 2012
  17. 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): 849-858, 2012
18. Suzuki F, Kubota T, Miyazaki Y, Ishikawa K, Ebisawa M, Hirohata S, Ogura T, Mizusawa H, Imai T, Miyasaka N, Nanki T. Serum level of soluble CX3CL1/fractalkine is elevated in patients with polymyositis and dermatomyositis, which is correlated with disease activity. Arthritis Res. Ther. 2012 Mar 6;14(2):R48 [Epub ahead of print]
  19. Sakai R, Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Nagasawa H, Amano K, Nakajima A, Atsumi T, Koike T, Ihata A, Ishigatsubo Y, Saito K, Tanaka Y, Ito S, Sumida T, Tohma S, Tamura N, Fujii T, Sugihara T, Kawakami A, Hagino N, Ueki Y, Hashiramoto A, Nagasaka K, Miyasaka N, Harigai M; for the REAL Study Group. Time-dependent increased risk for serious infection from continuous use of TNF antagonists during three years in rheumatoid arthritis patients. Arthritis. Care Res. 64(8): 1125-1134, 2012
  20. Sakai R, Tanaka M, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Koike R, Nagasawa H, Amano K, Saito K, Tanaka Y, Ito S, Sumida T, Ihata A, Ishigatsubo Y, Atsumi T, Koike T, Nakajima A, Tamura N, Fujii T, Dobashi H, Tohma S, Sugihara T, Ueki Y, Hashiramoto A, Kawakami A, Hagino N, Miyasaka N, Harigai M; for the REAL Study Group. Drug retention rates and relevant risk factors for drug discontinuation due to adverse events in rheumatoid arthritis patients receiving anticytokine therapy with different target molecules. Ann. Rheum. Dis. 71(11): 1820-1826, 2012
  21. Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, Yano T, Yoshinari T, Abe T, Koike T. Inhibition of plasma IL-6 in addition to maintenance of an efficacious trough level of infliximab associated with clinical remission in patients with rheumatoid arthritis: analysis of the RISING Study. Ann. Rheum. Dis. 71(9): 1583-1585, 2012
  22. Takamura A, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Seto Y, Atsumi T, Dohi M, Koike T, Miyasaka N, Harigai M. A retrospective study of serum KL-6 levels during treatment with biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients: a report from the Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs of the Japan College of Rheumatology. Mod. Rheumatol. 2012 May 10 [Epub ahead of print]
  23. Harigai M, Takamura A, Atsumi T, Dohi M, Hirata S, Kameda H, Nagasawa H, Seto Y, Koike T, Miyasaka N. Elevation of KL-6 serum levels in clinical trials of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a report from the Japan College of Rheumatology Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs. Mod. Rheumatol. 2012 May 17 [Epub ahead of print]
  24. Takeuchi T, Matsubara T, Nitobe T, Suematsu E, Ohta S, Honjo S, Abe T, Yamamoto A, Miyasaka N; The Japan Abatacept Study Group. Phase II

- dose-response study of abatacept in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate. *Mod. Rheumatol.* 2012 Jun 9 [Epub ahead of print]
25. Matsubara T, Yamana S, Tohma S, Takeuchi T, Kondo H, Kohsaka H, Ozaki S, Hashimoto H, Miyasaka N, Yamamoto A, Hiraoka M, Abe T. Tolerability and efficacy of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis: a phase I study. *Mod. Rheumatol.* 2012 Jul 26. [Epub ahead of print]
  26. Takeuchi T, Miyasaka N, Zang C, Alvarez D, Fletcher T, Wajdula J, Yuasa H, Vlahos B. A phase 3 randomized, double-blind, multicenter comparative study evaluating the effect of etanercept versus methotrexate on radiographic outcomes, disease activity, and safety in Japanese subjects with active rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.* 2012 Sep 26. [Epub ahead of print]
  27. Murakami Y, Mizoguchi F, Saito T, Miyasaka N, Kohsaka H. p16INK4a exerts an anti-inflammatory effect through accelerated IRAK1 degradation in macrophages. *J. Immunol.* 189 (10): 5066-5072, 2012
  28. Watanabe K, Sakai R, Koike R, Sakai F, Sugiyama H, Tanaka M, Komano Y, Akiyama Y, Miura T, Kaneko M, Tokuda H, Iso T, Motegi M, Ikeda K, Nakajima H, Taki H, Kubota T, Kodama H, Sugii S, Kuroiwa T, Nawata Y, Shiozawa K, Ogata A, Sawada S, Matsukawa Y, Okazaki T, Mukai M, Iwahashi M, Saito K, Tanaka Y, Nanki T, Miyasaka N, Harigai M. Clinical characteristics and risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab: a retrospective review and case-control study of 17 patients. *Mod. Rheumatol.* 2012 Dec 5. [Epub ahead of print]
  29. Harigai M, Mochida S, Mimura T, Koike T, Miyasaka N. A proposal for management of rheumatic disease patients with hepatitis B virus infection receiving immunosuppressive therapy. *Mod. Rheumatol.* 2012 Dec 12. [Epub ahead of print]
  30. Tanaka Y, Kawai S, Takeuchi T, Yamamoto K, Miyasaka N. Prevention of joint destruction by tacrolimus in patients with early rheumatoid arthritis: a post hoc analysis of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mod. Rheumatol.* 2012 Dec 16. [Epub ahead of print]
  31. Matsuo Y, Mizoguchi F, Kohsaka H, Ito E, Eishi Y, Miyasaka N. Tocilizumab-induced immune complex glomerulonephritis in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology(Oxford)* 2013 Jan 15. [Epub ahead of print]
  32. Takamura A, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Seto Y, Atsumi T, Dohi M, Koike T, Miyasaka N, Harigai M. A retrospective study of serum KL-6 levels during treatment with biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients: a report from the Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs of the Japan College of Rheumatology. *Mod Rheumatol.* 23(2):297-303, 2013
  33. Harigai M, Takamura A, Atsumi T, Dohi M, Hirata S, Kameda H, Nagasawa H, Seto Y, Koike T, Miyasaka N. Elevation of KL-6 serum levels

- in clinical trials of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a report from the Japan College of Rheumatology Ad Hoc Committee for Safety of Biological. *Mod Rheumatol.* 23(2):284-296, 2013
34. Takeuchi T, Matsubara T, Nitobe T, Suematsu E, Ohta S, Honjo S, Abe T, Yamamoto A, Miyasaka N; Japan Abatacept Study Group. Phase II dose-response study of abatacept in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate. *Mod Rheumatol.* 23(2):226-235, 2013
35. Matsubara T, Yamana S, Takeuchi T, Kondo H, Kohsaka H, Ozaki S, Hashimoto H, Miyasaka N, Yamamoto A, Hiraoka M, Abe T. Tolerability and efficacy of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis: a phase I study. *Mod Rheumatol.* 23(4):634-645, 2013
36. Takeuchi T, Harigai M, Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Oba T, Yoshinari T, Baker D; GO-MONO study group. Golimumab monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: results of the phase 2/3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled GO-MONO study through 24 weeks. *Ann Rheum Dis.* 72(9):1488-1495, 2013
37. Takeuchi T, Miyasaka N, Zang C, Alvarez D, Fletcher T, Wajdula J, Yuasa H, Vlahos B. A phase 3 randomized, double-blind, multicenter comparative study evaluating the effect of etanercept versus methotrexate on radiographic outcomes, disease activity, and safety in Japanese subjects with active rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 23(4):623-633, 2013
38. Miyabe C, Miyabe Y, Miura NN, Takahashi K, Terashima Y, Toda E, Honda F, Morio T, Yamagata N, Ohno N, Shudo K, Suzuki J, Isobe M, Matsushima K, Tsuboi R, Miyasaka N, Nanki T. Am80, a retinoic acid receptor agonist, ameliorates murine vasculitis through the suppression of neutrophil migration and activation. *Arthritis Rheum.* 65(2):503-512, 2013
39. Watanabe K, Sakai R, Koike R, Sakai F, Sugiyama H, Tanaka M, Komano Y, Akiyama Y, Mimura T, Kaneko M, Tokuda H, Iso T, Motegi M, Ikeda K, Nakajima H, Taki H, Kubota T, Kodama H, Sugii S, Kuroiwa T, Nawata Y, Shiozawa K, Ogata A, Sawada S, Matsukawa Y, Okazaki T, Mukai M, Iwahashi M, Saito K, Tanaka Y, Nanki T, Miyasaka N, Harigai M. Clinical characteristics and risk factors for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab: a retrospective review and case-control study of 17 patients. *Mod Rheumatol.* 23(6):1085-1093, 2013
40. Tanaka Y, Kawai S, Takeuchi T, Yamamoto K, Miyasaka N. Prevention of joint destruction by tacrolimus in patients with early rheumatoid arthritis: a post hoc analysis of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Mod Rheumatol.* 23(6):1045-1052, 2013
41. Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Miyasaka N, Mukai M, Matsubara T, Uchida S, Akama H, Kupper H, Arora V, Tanaka Y. Adalimumab, a human anti-TNF monoclonal antibody, outcome study for the prevention of joint damage in Japanese patients with early rheumatoid arthritis: the HOPEFUL 1 study. *Ann Rheum Dis.* 2013 Jan 11. [Epub ahead of print]
42. Matsuo Y, Mizoguchi F, Kohsaka H, Ito E, Eishi

- Y, Miyasaka N. Tocilizumab-induced immune complex glomerulonephritis in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 52(7):1341-1343, 2013
43. Murakami M, Harada M, Kamimura D, Ogura H, Okuyama Y, Kumai N, Okuyama A, Singh R, Jiang JJ, Atsumi T, Shiraya S, Nakatsuji Y, Kinoshita M, Kohsaka H, Nishida M, Sakoda S, Miyasaka N, Yamauchi-Takahara K, Hirano T. Disease-association analysis of an inflammation-related feedback loop. *Cell Rep*. 3(3):946-959, 2013
44. Miyabe Y, Miyabe C, Iwai Y, Takayasu A, Fukuda S, Yokoyama W, Nagai J, Jona M, Tokuhara Y, Ohkawa R, Albers HM, Ovaa H, Aoki J, Chun J, Yatomi Y, Ueda H, Miyasaka M, Miyasaka N, Nanki T. Necessity of lysophosphatidic acid receptor 1 for development of arthritis. *Arthritis Rheum*. 65(8):2037-2047, 2013
45. Takeuchi T, Kawai S, Yamamoto K, Harigai M, Ishida K, Miyasaka N. Post-marketing surveillance of the safety and effectiveness of tacrolimus in 3,267 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 2013 May 14. [Epub ahead of print]
46. Takayasu A, Miyabe Y, Yokoyama W, Kaneko K, Fukuda S, Miyasaka N, Miyabe C, Kubota T, Nanki T. CCL18 activates fibroblast-like synoviocytes in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol*. 40(6):1026-1028, 2013
47. Mizoguchi F, Murakami Y, Saito T, Miyasaka N, Kohsaka H. miR-31 controls osteoclast formation and bone resorption by targeting RhoA. *Arthritis Res Ther*. 15(5):R102
48. Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Iwai K, Sakamaki Y, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T. Efficacy and safety of certolizumab pegol without methotrexate co-administration in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: the HIKARI randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol*. 2013 Nov 1 [Epub ahead of print]
49. Harigai M, Mochida S, Mimura T, Koike T, Miyasaka N. A proposal for management of rheumatic disease patients with hepatitis B virus infection receiving immunosuppressive therapy. *Mod Rheumatol*. 24(1):1-7, 2014
50. Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Sakamaki Y, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: the J-RAPID randomized, placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol*. 2013 Dec 9. [Epub ahead of print]
51. 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; 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 Dec 9. [Epub ahead of print]
52. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Miyasaka N, Koike T. Long-term efficacy and safety of certolizumab pegol in Japanese rheumatoid arthritis patients who could not receive methotrexate: 52-week results from an open-label extension of the HIKARI study. *Mod Rheumatol*. 2013 Dec 29.

[Epub ahead of print]

53. Yamanaka H, Ishiguro N, Takeuchi T, Miyasaka N, Mukai M, Matsubara T, Uchida S, Akama H, Kupper H, Arora V, Tanaka Y. Recovery of clinical but not radiographic outcomes by the delayed addition of adalimumab to methotrexate-treated Japanese patients with early rheumatoid arthritis: 52-week results of the HOPEFUL-1 trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jan 17. [Epub ahead of print]
54. Yamanaka H. Japanese guideline for the management of hyperuricemia and gout: second edition. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2011 Dec;30(12):1018-29
55. 山中寿：関節リウマチ「診療ガイドライン UP-TO-DATE 2012-2013」メディカルレビュー-社 門脇孝、小室一誠、宮地良樹監修 pp522-525,2012
56. 山中 寿：関節リウマチの診療ガイドライン「日本内科学会雑誌」10(101):2860-2864.2012
57. 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. PMID:22772460
58. 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
59. 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]
60. Kamishima T, Kato M, Atsumi T, Koike T, Onodera Y, Terae S. Contrast-enhanced whole body joint MR imaging in rheumatoid patients on tumour necrosis factor-alpha agents: a pilot study to evaluate novel scoring system for MR synovitis. *Clin Exp Rheumatol*. 31(1):154,2013
61. Ikeda K, Seto Y, Narita A, Kawakami A, Kawahito Y, Ito H, Matsushita I, Ohno S, Nishida K, Suzuki T, Kaneko A, Ogasawara M, Fukae J, Henmi M, Sumida T, Kamishima T, Koike T. Ultrasound assessment of synovial pathologic features in rheumatoid arthritis using comprehensive multi-plane images of the 2<sup>nd</sup> metacarpophalangeal joint - Identification of the components which are reliable and influential on the global assessment of the whole joint. *Arthritis Rheum*. (in press.)
62. Koike T. IgG4-related disease: why high IgG4 and fibrosis. *Arthritis Res Ther*. Jan 25; 15(1):103, 2013
63. Fukae J, Isobe M, Kitano A, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Ito T, Mitsuzaki A, Shimizu M, Tanimura K, Matsubashi M, Kamishima T, Atsumi T, Koike T. Positive synovial vascularity in patients with low disease activity indicates smouldering inflammation leading to joint damage in rheumatoid arthritis: time-integrated joint inflammation estimated by synovial vascularity in each finger joint. *Rheumatology* 52, 523-528, 2013

64. Fukae J, Tanimura K, Atsumi T, Koike T. Sonographic synovial vascularity of synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* Sep 13, 2013 (epub ahead of print)
65. Ikeda K, Koike T, Wakefield R, Emery P. Is the glass half full or half empty? *Arthritis Rheum*, in press
66. Ikeda K, Seto Y, Ohno S, Sakamoto F, Henmi M, Fukae J, Narita A, Nakagomi D, Nakajima H, Tanimura K, Koike T. Analysis of the factors which influence the measurement of synovial power Doppler signals with semi-quantitative and quantitative measures - a pilot multicenter exercise in Japan. *Mod Rheumatol*, in press
67. Takamura A, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Seto Y, Atsumi T, Dohi M, Koike T, Miyasaka N, Harigai M. A retrospective study of serum KL-6 levels during treatment with biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients: a report from the Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs of the Japan College of Rheumatology. *Mod Rheumatol*.23(2): 297-303.2013
68. Harigai M, Takamura A, Atsumi T, Dohi M, Hirata S, Kameda H, Nagasawa H, Seto Y, Koike T, Miyasaka N.
69. Elevation of KL-6 serum levels in clinical trials of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a report from the Japan College of Rheumatology Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs. *Mod Rheumatol*. 23(2): 284-96. 2013
70. Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, Yano T, Yoshinari T, Abe T, Koike T. Inhibition of plasma IL-6 in addition to maintenance of an efficacious trough level of infliximab associated with clinical remission in patients with rheumatoid arthritis: analysis of the RISING Study. *Ann Rheum Dis*. 71(9):1583-5.2012
71. Sakai R, Tanaka M, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Koike R, Nagasawa H, Amano K, Saito K, Tanaka Y, Ito S, Sumida T, Ihata A, Ishigatsubo Y, Atsumi T, Koike T, Nakajima A, Tamura N, Fujii T, Dobashi H, Tohma S, Sugihara T, Ueki Y, Hashiramoto A, Kawakami A, Hagino N, Miyasaka N, Harigai M; REAL Study Group. Drug retention rates and relevant risk factors for drug discontinuation due to adverse events in rheumatoid arthritis patients receiving anticytokine therapy with different target molecules. *Ann Rheum Dis*; 71(11):1820-6.2012
72. Sakai R, Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Nagasawa H, Amano K, Nakajima A, Atsumi T, Koike T, Ihata A, Ishigatsubo Y, Saito K, Tanaka Y, Ito S, Sumida T, Tohma S, Tamura N, Fujii T, Sugihara T, Kawakami A, Hagino N, Ueki Y, Hashiramoto A, Nagasawa K, Miyasaka N, Harigai M; REAL Study Group. Time-dependent increased risk for serious infection from continuous use of tumor necrosis factor antagonists over three years in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*;64(8):1125-34.2012
73. 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*. 32(6):1617-24.2012
74. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro

特になし

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.* 32(6):1511-9,2012

75. 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.* 71(6):817-24,2012
76. 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.* 22(4) :498-508,2012

H. 知的財産権の出願・登録