

我が国の関節リウマチ診療標準化のための研究

研究代表者 宮坂信之 東京医科歯科大学 名誉教授
東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 非常勤講師

研究要旨：平成 23 年 8 月に厚生科学審議会疾病対策部会リウマチ・アレルギー対策委員会が策定したリウマチ・アレルギー対策委員会報告書(リウマチ対策と略)について施策の実施状況の調査と評価を行い、来年度以降に新たなリウマチ対策の策定を行うことを目指す。また、我が国の関節リウマチ(RA)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(すでに昨年度に専門医向けのガイドラインは策定済のため、今回は一般医向け及び患者向けのガイドライン策定を目指す)、2)RA 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とその解析、3)医療の標準化・及び関節リウマチ診療拠点病院ネットワークの構築のツールとして関節超音波検査を用いた活動、などを行う。これによって、我が国 RA 患者の実態を把握するとともに、治療の標準化を行い、リウマチ診療拠点病院ネットワークを構築し、国際的格差、地域格差、施設間格差などの解消に努め、我が国 RA 診療をグローバルスタンダードに合致するものとし、患者の関節予後さらには生命予後の改善を目指す。

研究分担者
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
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
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

1) RA 診療ガイドライン作成分科会：平成 23 年～25 年度の厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業において、最も新しいガイドライン作成法である GRADE 法を用いて、わが国における関節リウマチ診療の指針を示すべきガイドラインを作成し、「関節リウマチ診療ガイドライン 2014」として発表した。このガイドラインは関節リウマチを専門医が診療するという立場に立って作成されたものである。しかし、関節リウマチの診療は、我が国におけるリウマチ専門医の地域偏在もあって一般医家が対応することも少なくない。特に、我が国の一般医家では整形外科が対応することが多い。関節リウマチの予後は、初期の対応が左右する可能性が高く、初期治療を行う一般医家向けの診療ガイドラインの策定は検討すべき課題であり、そのための調査・研究を本年度に行った。まず、関節リウマチ患者を一般医が診る場合の問題点を列挙することとした。さらに、一般医

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一般医向け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、4)リウマチ対策の実施状況の調査と評価、などの研究活動を多角的に行う。

B. 研究方法

本研究は、我が国におけるRA診療の標準化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。

に向けたガイドラインを、EBM に基づくガイドラインに基づいて作成する方法論があるかどうかを検討する。

2) RA 臨床疫学データベース構築分科会：本研究の本部を東京医科歯科大学薬害監視学講座内に設置し、24 施設で実施し、目標症例数を 311 例と設定した。各参加施設は、それぞれの施設の倫理審査委員会で承認を得たのちに開始した。また、本研究はヘルシンキ宣言(2008 年改訂)および、「疫学研究(平成 20 年一部改正)に関する倫理指針」を遵守して実施している。倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を用いて十分な説明を行った後、患者の自由意思による同意を全ての参加患者から文書で得た。

本研究では、米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会新分類基準を満たす中等度疾患活動性以上(SDAI > 11 または CDAI > 10)の RA 患者、RA による(主治医判断による)腫脹関節数 2 個以上、かつ圧痛関節数 2 個以上を有する患者、成人かつ本研究への参加に関する同意を文書にて得られる患者、生物学的製剤を未使用の RA 患者、登録時に抗リウマチ薬を開始・変更・追加する患者、定期的な外来通院が可能な患者を対象とした。本研究では T2T の治療アルゴリズムに沿って 3 か月毎に治療の有効性を評価し、治療を見直す。3 か月毎に臨床的疾患活動性を、6 か月ごとに身体機能(Health Assessment Questionnaire, HAQ)、EQ-5D(Euro QOL-5D)および手足のレントゲン画像を評価する。主要評価項目は、試験開始時と比較した 72 週後の HAQ 等の評価による機能的予後および vdH-modified Total Sharp Score (vdH-mTSS) での構造的予後の規定因子である。因子の同定は多変量解析により実施する。副次的評価項目は寛解、低疾患活動性の日常臨床における達成率、T2T の実施率、T2T 実施の阻害要因などである。

3) RA 診療拠点病院ネットワーク構築分科会：
1. 超音波検査を用いた標準的関節リウマチ診療の普及/教育：標準化された指針とモデルを用い、日本リウマチ学会各支部において、関節リウマチ

評価のための超音波検査講習会を実施し、関節リウマチ診療の標準化を図る。より習熟度/理解度の高い検者を全国より募り、中上級者向けの講習会を実施する。アンケートを用いた参加者および講師からのフィードバックにより、講習会の研修効果を評価する。

2. 滑膜病変評価のためのガイドライン作成

滑膜炎は関節リウマチの中心的病態であるが、日本リウマチ学会関節リウマチ超音波標準化委員会では 2011 年、滑膜病変評価のための関節エコー標準的撮像ガイドラインが作成された。今回は同委員会で、得られた画像を用いた標準的評価のためのガイドライン/画像アトラスを作成する。

3. 滑膜血流評価に影響を与える因子の検討

滑膜炎の活動性評価では滑膜血流評価が重要であるが、多彩な因子が影響を与える可能性が報告されている。本検討では、国内の主要な 4 施設により、機器やプローブが滑膜血流の定量/半定量評価に与える影響につき検討する。

4. 滑膜病変評価における偽陽性ピットフォール

滑膜病変は、主に滑膜肥厚および滑膜血流シグナルにより評価されるが、多様な原因により偽陽性を来し、その特異性を低下させる。本検討では、系統的文献レビューにより偽陽性ピットフォールを同定し、さらに多施設でコンセンサス形成を行い、参照資料を作成する。

C. 研究結果

1) 関節リウマチ患者を一般医が診る場合の問題点として、以下を列挙する。

1. 早期診断が必ずしも容易でない症例が多く、有効性が証明されている早期治療に結びつかないことがある。
2. 生物学的製剤をはじめとする新しい治療が次々と導入されており、一般医の知識が治療の進歩に追いつかない場合が多い。その結果として、従来の治療薬を中心とした消極的治療に偏る可能性が高い。
3. 複合的疾患活動性指標などを用いて客観的

に疾患活動性を評価することが徹底しないため、適切な治療方針を決めることができない場合が多い。その結果として、十分な治療が行われずに、機能障害が進行してしまう可能性がある。

- 4 . 薬物療法、手術療法、リハビリテーションなど多岐にわたる治療手段を一括管理できない場合が多い。その結果として、複数の診療科を受診することになり、医療経済学的にも効率が悪いと考えられる。
- 5 . ネット環境の整備などで患者の知識が飛躍的に向上している中で、患者の要望に十分に答えられない可能性があり、患者主体の医療を展開することが難しくなる可能性がある。

なお、専門医を対象に作成したEBMに基づくガイドラインを一般医向けに作り直す標準的手法は確立していない。

2)平成 25 年 8 月末の登録終了までに 318 例が登録された。適応基準を満たさないか、同意撤回のため除外となった 14 例を除く 304 例のうち、登録時背景の得られている 302 例[男 70 例:女 232 例;年齢は 60.7 +/- 14.0 (平均 +/- SD)]について登録時のデータを集計した。罹病期間は 4.5 +/- 7.8 年で、2 年未満が 62%、2 年以上 10 年未満が 22%、10 年以上が 16%を占めた。登録時の疾患活動性は Simplified Disease Activity Index (SDAI) 27.3 +/- 13.7、Clinical Disease Activity index (CDAI) 25.1 +/- 12.5、DAS28-ESR 5.4 +/- 1.2(295 例)、DAS28-CRP 4.7 +/- 1.1 であった。登録時の HAQ は 1.1 +/- 0.8、EQ-5D 効用値は 0.73 +/- 0.19 であった。

平成 24 年 8 月までに登録された 230 例のうち、除外 9 例、48 週までに中止となった 12 例、解析までにデータが得られなかった 8 例を除く 201 例について 48 週までのデータを用いて中間解析を行った。

登録に際して開始・変更・追加した薬剤の内訳は MTX 以外の synthetic DMARD 8%、MTX 56%、biologic

DMARD 36%であった。SDAI の経過は 24 週で寛解が 36%、低疾患活動性が 41%、48 週ではそれぞれ 47%、36%であった(それぞれの時点で 7 例、6 例がデータ欠損)。48 週では全体の 83%が低疾患活動性以下であった。HAQ については、0.5 以下 (HAQ 寛解) の症例は登録時 28%であったが、12 週、24 週、36 週、48 週では 50%、56%、56%、59% (12 週以降、4 例、7 例、6 例、5 例でデータ欠損) であり、全体に経過とともに改善が見られた。201 例のうち、184 例で 48 週までの vdH-mTSS を評価できた。2 名の評価者による vdH-mTSS の平均は 1.41 であり、Smallest Detectable Change (SDC) である 2.47 超えた症例は 24%であった。

T2T 実施状況について、24 週までの期間で「12 週で寛解達成」、「12 週で寛解非達成だが治療を見直した」、「12 週で寛解非達成だが寛解と予測した」、「低疾患活動性を治療目標として許容した」を T2T 実施とした場合、それぞれ 21%、33%、24%、8%であり、計 87%が T2T のアルゴリズムに従っていた。T2T に従わなかった理由として、「他に治療がない」1 例、「経済的理由」3 例、「患者の同意が得られない」5 例、「その他の理由」15 例であった。「その他の理由」のうち 7 例が有害事象に関連したものであった。

48 週時の HAQ 寛解、vdH-mTSS < SDC の因子を目的変数として多変量ロジスティック解析を行った。欠損値については多重代入法を用いて補完をおこなった。単変量ロジスティック解析において有意であった変数と臨床的に重要度の高い変数を組み合わせ、強制代入法で多変量解析をおこなった。48 週時の HAQ 寛解の有意な因子[オッズ比(95%信頼区間)]は登録時 HAQ[0.20(0.11-0.36)]、0~48 週までの副腎皮質ステロイドの使用[0.32(0.15-0.68)]、12 週時点での SDAI 寛解[3.50(1.19-10.3)]であった。48 週時の vdH-mTSS < SDC の有意な因子は 12 週時の SDAI 寛解[6.68(1.28-35.0)]であった。いずれの検討においても 12 週時点での SDAI 寛解は有意な因子であった。

3)1. 超音波検査を用いた標準的関節リウマチ診療の普及/教育:日本リウマチ学会関節リウマチ超音波標準化委員会を中心とし、初心者講習会開催指針に則った講習会が各支部で順次開催され、今年度末までに合計 224 名が受講、15 名がオブザーバーとして参加予定である。各支部において、参加者からは内容、配布資料、所要時間、参加費用について良好なアンケート結果が得られている。

また日本リウマチ学会の初心者向け講習会または同等の講習会を受講し、1 年以上あるいは 100 件程度の関節超音波検査実施経験ならびにリウマチ性疾患に関する知識と臨床経験を有する医師/技師を対象に、2014 年 11 月 1 日より 3 日間、東京において中上級者向けのアドバンスコースが開催された。全国より 40 名の医師/技師が参加し、講師との白熱した議論がなされ、参加者からは内容につき大変良好なアンケート結果が得られた。

2. 滑膜病変評価のためのガイドライン作成

日本リウマチ学会関節リウマチ超音波標準化委員会において、関節滑膜、腱鞘滑膜、滑液包の正常から高度の炎症を示す画像が集められた。標準化委員会のコンセンサスにより、正常、軽度、中等度、高度の炎症を示す代表的、かつ品質の高い画像が選択された。系統的な画像アトラスとして編集され、解説が加えられガイドラインとして出版された(リウマチ診療のための関節エコー評価ガイドライン、2014、羊土社)。

3. 滑膜血流評価に影響を与える因子の検討

関節リウマチ患者 2 名の小関節(示指中手指節関節)および大関節(膝関節)の滑膜血流を、4 施設(千葉大学、北海道内科リウマチ科病院、東京女子医科大学、横浜市立大学)の検者により、半定量スコア(0-3)ならびに定量スコア(ピクセル数)で評価した。検者間の再現性は非常に良好であった。機器間の評価の相違は限定的であったが、劣化したプローブでは滑膜血流の検出感度が著しく低下した。3 種類の Pulse repetitive frequency (PRF) (1300/800/500 Hz) による比較では、半定量スコア、定量法のいずれにおいても

有意差は認めなかったが、大関節においては低 PRF 設定での血流ドプラ測定感度が高 PRF 設定と比して高い傾向にあった(Ikeda et al. Mod Rheumatol 2014;24:419)。

4. 滑膜病変評価における偽陽性ピットフォール
系統的文献レビューの結果、偽陽性ピットフォールの報告は限られ、更なる検証を要する一方、現時点でのエキスパートのコンセンサスによる資料作成が有用と考えられた。偽陽性ピットフォールの候補 21 項目につき、15 名より成るエキスパートパネルが質問票で回答し、80 %以上の同意が得られた 11 項目をコンセンサスが得られた項目とした。さらにそれらの項目の代表的画像を用意し、やはり 80 %のエキスパートパネルが同意した 51 画像セット(26 動画を含む)を参照画像とした(論文投稿準備中)。

D. 考察

関節リウマチ診療ガイドラインに関しては、すでにリウマチ専門医向けの前指定研究班にて作成し、発表した。しかし、関節リウマチの診療は、我が国におけるリウマチ専門医の地域偏在もあって一般医家が対応することも少なくない。特に、関節リウマチは、四肢の疼痛を訴えて受診することが多いので、我が国の一般医家では整形外科が対応することが多い。しかし、適切な初期の対応が関節リウマチの予後を左右するため、一般医家向けの診療ガイドラインの策定は検討すべき課題であり、そのための調査・研究を本年度に行った。我が国における関節リウマチ診療の問題点の一つは早期発見・早期治療の遅延と不徹底であり、一般医がどこまで自らの手で患者を診るか、どこで専門医に診療を依頼するか、どのように抗リウマチ薬や生物学的製剤のリスクマネジメントをするか、などに関するガイドラインの作成によって適正な早期・診断が可能となることが期待される。ところが、専門医向けのガイドラインを一般医向けのガイドラインに改定する標準手法は存在せず、各疾患により個別に作成されているのが現状である。本ガイドラインにおいても新た

な方法の確立が必要であり、平成27年度からの本研究で、プロトタイプとなるべき方法を開発して、作成に取り組む予定である。

RA 臨床疫学データベースの構築に関しては、平成 25 年 6 月末で登録を終了し、318 例が登録された。平成 24 年 8 月末までに登録した 230 例のうち、除外・中止症例などを除く 201 例について中間解析を行った。201 例の SDAI 寛解率は 24 週、48 週でそれぞれ 36%、47%と高く、HAQ も 56%、59%と高い寛解率が得られた。48 週時点では 24%に SDC を超える有意な vdH-mTSS の進行が見られた。T2T 実施率は 12 週時点で 87%であった。中間解析では 48 週時点での良好なアウトカムである HAQ 寛解、vdH-mTSS < SDC の有意な因子について検討した。いずれにおいても 12 週時点での SDAI 寛解は有意な因子であった。治療強化後、早期の寛解導入が機能的、構造的アウトカムの改善に重要であることが示された。これまで主にランダム化比較試験に基づいていた T2T の重要性が観察研究でも示された点は重要な知見と考えられる。また、これまでの主な研究と異なり、発症早期の関節リウマチに限らず罹病期間 2 年以上した症例も対象としていることも重要な点である。今後は全症例の 72 週までのデータを用いて最終解析を行い、72 週後の良好なアウトカムの有意な因子を特に 24 週までの T2T 治療戦略実施状況の関連において明らかにする。

関節リウマチ診療拠点病院ネットワーク形成に関しては、本日本リウマチ学会各支部で開催された初心者向け講習会は、共通の開催指針に基づき施行され、拠点病院におけるリウマチ診療の向上、標準化に寄与することが期待された。またアドバンスコースの開催により、参加者は各支部での指導的な役割を担うことが可能となり、各地域での教育、診療、研究の充実が図られることが予想される。また講習会を通して講師および参加者の交流が密となり、拠点病院間のネットワーク構築にも寄与したと思われる。さらに、アドバンスコース開催期間中、講師による標準化の検討も行われ、

研究面でも貴重な機会が提供された。今回出版された、リウマチ診療のための関節エコー評価ガイドラインは、リウマチ診療で重要な関節を網羅し、系統的に正常から高度の滑膜炎を示す、世界でも類のない画像アトラスとなった。これにより、本邦の超音波を用いた滑膜炎評価およびその治療の標準化は、大きく進歩したと考えられる。

滑膜血流評価に影響を与える因子の検討は、パイロット研究ながら国内の主要な施設が参加し、興味深い結果が得られた。また、今回の検討手法は、今後の標準化検討において参考となると思われる。膜病変評価における偽陽性ピットフォールについての検討では、検討過程において標準化委員およびアドバンスコースの講師により、様々な議論がなされた。エキスパートの各領域（内科、整形外科、検査技師）の立場から意見が得られ、その中には関節エコーの枠を超え、関節リウマチの病態および診療に直接関わるものもあった。作成された項目および画像は、正常と異常、あるいは寛解と非寛解をより正確に鑑別する際に、前述の関節エコー評価ガイドラインを補足する実用的な資料として役立つことが期待される。

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、さらには今後のリウマチ対策の策定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. Harigai M, Mochida S, Mimura T, Koike T, Miyasaka N. A proposal for management of rheumatic disease patients with hepatitis B

- virus infection receiving. *Mod.Rheumatol.* 24(1):1-7, 2014
2. 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.* 24(1):8-16, 2014
 3. 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.* 24(5):715-24, 2014
 4. 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; RESEARCH investigators; 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.* 24(4):572-9, 2014
 5. 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.* 24(5):725-33, 2014
 6. 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)* 53(5):904-13, 2014
 7. 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 with an inadequate response to methotrexate: 52-week results from an open-label extension of the J-RAPID study. *Mod.Rheumatol.* 24(5):734-43, 2014
 8. Takeuchi T, Matsubara T, Urata Y, Suematsu E, Ohta S, Honjo S, Abe T, Yamamoto A, Miyasaka N; Japan Abatacept Study Group. Phase III, Multicenter, open-label, long-term study of the safety of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional or biologic disease-modifying. *Mod. Rheumatol.* 24(5):744-53, 2014
 9. Takeuchi T, Yamamoto K, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Miyasaka N, Koike T. Early response to certolizumab pegol predicts long-term outcomes in patients with active rheumatoid arthritis: results from Japanese studies. *Mod. Rheumatol.* 25(1):11-20, 2015
 10. Takeuchi T, Miyasaka N, Kawai S, Sugiyama N, Yuasa H, Yamashita N, Sugiyama N, Wagerle LC, Vlahos B, Wajdula J. Pharmacokinetics, efficacy and safety profiles of etanercept monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: review of seven clinical trials. *Mod. Rheumatol.* 2014 May

- 20:1-14. [Epub ahead of print]
11. Kaneko Y, Koike T, Oda H, Yamamoto K, Miyasaka N, Harigai M, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Takeuchi T. Obstacles to the implementation of the treat-to-target strategy for rheumatoid arthritis in clinical practice in Japan. *Mod. Rheumatol.* 2015 Jan;25(1):43-9 Epub 2014 Jun 20.
 12. Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguhi K, Watanabe S, 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.* 2014 Jul;24(4):552-60. Epub 2013 Nov 1.
 13. Yokoyama W, Takada K, Miyasaka N, Kohsaka H. Myelitis and optic neuritis induced by a long course of etanercept in a patient with rheumatoid arthritis. *BMJ Case Rep.* 2014 Aug 1:bcr-2014-205779.
 14. Fukuda S, Kohsaka H, Takayasu A, Yokoyama W, Miyabe C, Miyabe Y, Harigai M, Miyasaka N, Nanki T. Cannabinoid receptor 2 as a potential therapeutic target in rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014 Aug 12;15:275.
 15. Hosoya T, Iwai H, Yamaguchi Y, Kawahata K, Miyasaka N, Kohsaka H. Cell cycle regulation therapy combined with cytokine blockade enhances antiarthritic effects without increasing immune suppression. *Ann. Rheum. Dis.* 2014 Aug 27. [Epub ahead of print]
 16. Yokoyama W, Kohsaka H, Kaneko K, Walters M, Takayasu A, Fukuda S, Miyabe C, Miyabe Y, Love PE, Nakamoto N, Kanai T, Watanabe-Imai K, Charvat TT, Penfold ME, Jean J, Schall TJ, Harigai M, Miyasaka N, Nanki T. Abrogation of CC chemokine receptor 9 ameliorates collagen-induced arthritis of mice. *Arthritis Res. Ther.* 2014 Sep 24;16(5):445
 17. Takeuchi T, Matsubar T, Ohta S, Mukai M, Amano K, Tohma S, Tanaka Y, Yamanaka H, Miyasaka N. Biologic-free remission of established rheumatoid arthritis after discontinuation of abatacept: a prospective, multicenter, observational study in Japan. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Sep 24. [Epub ahead of print]
 18. Miyabe Y, Miyabe C, Iwai Y, Yokoyama W, Sekine C, Sugimoto K, Harigai M, Miyasaka M, Miyasaka N, Nanki T. Activation of fibroblast-like synoviocytes derived from rheumatoid arthritis via lysophosphatidic acid-lysophosphatidic acid receptor 1 cascade. *Arthritis Res. Ther.* 2014 Oct 2;16(5):461.
 19. Sugihara T, Ishizaki T, Hosoya T, Iga S, Yokoyama W, Hirao F, Miyasaka N, Harigai M. Structural and functional outcomes of a therapeutic strategy targeting low disease activity in patients with elderly-onset rheumatoid arthritis: a prospective cohort study (CRANE). *Rheumatology (Oxford).* 2014 Oct 8. [Epub ahead of print]
 20. Tanaka M, Koike R, Sakai R, Saito K, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Hara M, Kawaguchi Y, Tohma S, Takasaki Y, Dohi M, Nishioka Y, Yasuda S, Miyazaki Y, Kaneko Y, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Miyasaka N, Harigai M. Pulmonary infections following immunosuppressive treatments during hospitalization worsen the short-term vital prognosis for patients with connective tissue disease-associated interstitial

- pneumonia. *Mod. Rheumatol.* 2014 Dec 15:1-6.
[Epub ahead of print]
21. Sakai R, Cho SK, Nanki T, Koike R, Watanabe K, Yamazaki H, Nagasawa H, Amano K, Tanaka Y, Sumida T, Ihata A, Yasuda S, Nakajima A, Sugihara T, Tamura N, Fujii T, Dobashi H, Miura Y, Miyasaka N, Harigai M; REAL study group. The risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors decreased over time: a report from the registry of Japanese rheumatoid arthritis patients on biologics for long-term safety (REAL) database. *Rheumatol. Int.* 2014 Dec;34(12):1729-36 Epub 2014 May 23.
 22. Sakai R, Cho SK, et al. The risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors decreased over time: a report from the registry of Japanese rheumatoid arthritis patients on biologics for long-term safety (REAL) database. *Rheumatol Int.* 2014; 34(12): 1729-36
 23. Tanaka M, Koike R, et al. Pulmonary infections following immunosuppressive treatments during hospitalization worsen the short-term vital prognosis for patients with connective tissue disease-associated interstitial pneumonia. *Mod Rheumatol* 2014 [Epub ahead of print]
 24. Bruyn GA, Naredo E, Iagnocco A, Balint PV, Backhaus M, Gandjbakhch F, Gutierrez M, Filer A, Finzel S, Ikeda K, Kaeley G, Magni-Manzoni S, Ohrndorf S, Pineda C, Richards B, Roth J, Schmidt WA, Terslev L and D'Agostino MA, on behalf of the OMERACT Ultrasound Task Force. Ten years OMERACT ultrasound working group: a summary of the OMERACT 12 conference. *J Rheumatol*, in press.
 25. Hiraga M, Ikeda K, Shigeta K, Sato A, Yoshitama T, Hara R, Tanaka Y. Sonographic measurements of low-echoic synovial area in the dorsal aspect of metatarsophalangeal joints in healthy subjects. *Mod Rheumatol* [epub ahead of print].
 26. Otsubo Y, Okafuji I, Shimizu T, Nonaka F, Ikeda K, Eguchi K. A long-term follow-up of Japanese mother and her daughter with Blau syndrome: Effective treatment of anti-TNF inhibitors and useful diagnostic tool of joint ultrasound examination. *Mod Rheumatol* [epub ahead of print].
 27. Ikeda K, Yamagata M, Tanaka S, Yokota M, Furuta S, Nakajima H. Synovitis and osteitis in the left sternoclavicular joint in a 60-year-old woman. *J Med Ultrason* 2015;42:133.
 28. Iwamoto T, Ikeda K, Hosokawa J, Yamagata M, Tanaka S, Norimoto A, Sanayama Y, Nakagomi D, Takahashi K, Hirose K, Sugiyama T, Sueishi M, Nakajima H. Prediction of relapse after discontinuation of biologic agents by ultrasonographic assessment in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:1576-81.
 29. Ikeda K, Koike T, Wakefield R, et al. Is the glass half full or half empty? Comment on the article by Gartner et al. *Arthritis Rheum* 2014;66:1055-6.
 30. Ikeda K, Kambe N, Takei S, Nakano T, Inoue Y, Tomiita M, Oyake N, Satoh T, Yamatou T, Kubota T, Okafuji I, Kanazawa N, Nishikomori R, Shimojo N, Matsue H, Nakajima H. Ultrasonographic assessment reveals detailed distribution of synovial inflammation in Blau syndrome. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R89.
 31. 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 second metacarpophalangeal joint - Identification of the components which are reliable and influential on the global assessment of the whole joint. *Arthritis Rheum* 2014;66:523-32.
 32. 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 2014;24:419-25.

H. 知的財産権の出願・登録
特になし

