

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等政策研究事業  
(免疫アレルギー疾患等政策研究事業 免疫アレルギー疾患政策研究分野))  
総括研究報告書

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：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(すでに一昨年度に専門医向けのガイドラインは策定済のため、今回は一般医向けのガイドライン策定を目指す)、2)RA患者の疫学データベースの構築とその解析(具体的には Japan Medical Data Claims Data を用いての我が国のRA患者における合併症リスクの検討)、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、関節超音波検査の普及と教育活動、関節超音波検査を用いた早期関節リウマチ診断基準の確立などを行う。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、均てん化を行い、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患者の関節予後さらには生命予後の改善を目指す。また、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。

研究分担者・分科会長  
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 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターリウマチ性疾患薬剤疫学研究部門 特任教授  
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

研究分担者  
大野 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  
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  
伊藤 宣 京都大学大学院医学研究科整形外科学講座 准教授  
遠藤平仁 公益財団法人湯浅報恩会寿泉堂総合病院 部長  
大野 滋 横浜市立大学附属市民総合医療センター 准教授  
小笠原倫大 順天堂大学膠原病内科 准教授  
金子祐子 慶應義塾大学医学部リウマチ内科 専任講師  
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 京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学 准教授  
岸本暢将 聖路加国際大学聖路加国際病院アレルギー膠原病科 医長  
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医学・医療教育学分野 准教授  
酒井良子 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターリウマチ性疾患薬剤疫学研究部門 特任助教  
鈴木 毅 日本赤十字社医療センターアレルギー・リウマチ科 部長  
瀬戸洋平 東京女子医科大学八千代医療センター 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  
平田信太郎 産業医科大学医学部第一内科学講座 講師  
深江 淳 北海道内科リウマチ科病院 病棟医長  
松井利浩 独立行政法人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 准教授

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。

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、主任研究者である宮坂信之、分担研究者である山中 寿を中心にして、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、日本リウマチ学会より「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専門医のために作成されたものであるが、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、一般医家に対応することも少なくない。しかも、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いことから、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喫緊の課題である。このため、本年度は「関節リウマチ診療ガイドライン 2014」に記載された 37 の推奨文とそれ以外に日常診療で遭遇することが予想される 8 つのシナリオについて、一般医に推奨できるか否かについて検討し、「一般医向けガイドライン」作成の準備をした。

2) RA 臨床疫学データベース構築分科会：本年度は、Japan Medical Data Center Claims Data (JMDC Claims Data) を用いて RA 群 (6,712 名) と非 RA 群 (33,560 名) での脳心血管疾患と骨折の罹患率を比較し、RA とこれらの合併症との関連性を解析した (具体的方法は、研究分担者の針谷正祥の研究報告書を参照)。

3) RA 診療拠点病院ネットワーク構築分科会：  
1. 本研究の成果として、平成 23 年に「関節超音波撮像法ガイドライン」、平成 26 年に「関節超音波評価ガイドライン」がそれぞれ発表された。これをもとに、日本リウマチ学会と連携を行いながら、日本リウマチ学会各支部において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。より習熟度の高い検者を全国より募り、中級者向けの講習会を行い、アンケート調査等から講習会の研修効果を評価する。また「日本リウマチ

学会登録ソノグラファー制度」をより充実させるための方策を提言する。

## 2. 滑膜病変評価のための検討

滑膜炎は関節リウマチの中心的病態であるが、今回は同委員会でも、滑膜病変評価における偽陽性ピットフォールを同定し、多施設でコンセンサスの形成を行った後に参照資料を作成する。

3. 関節超音波検査を用いた早期関節リウマチ診断基準の確立とそれを用いた早期治療介入及びタイトコントロールの有用性を検討する。

## 3. 関節超音波検査を用いた「早期関節リウマチ分類 (診断) 基準」の確立の試み

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、“超音波 PD グレード 2 以上の滑膜炎の存在が RA の診断に重要である” [Kawashiri SY, et al. Mod Rheumatol. 2013;23:36-43. ]ことを報告した。これをもとに、分担研究者である川上 純を中心として、過去 1 年間に早期関節炎のために受診した 127 症例を後ろ向きに評価し、RA 早期診断における超音波の意義を検証し、新たに『超音波を用いた早期関節リウマチ診断 (分類) 基準』の確立を目指した。

## C. 研究結果

1) RA 診療ガイドライン作成分科会：ガイドライン作成委員 13 名のうち、診療に関与している 11 名に対してインターネットを用いて調査を実施し、回答を得た。Delphi 法による 2 回目の中央値に基づき、1) すべての医師に期待される医療、2) リウマチ科を標榜する医師に期待される医療、3) リウマチ科専門医に任せるべき医療、の 3 群に診療内容が大別された。これらは一般医向け関節リウマチ診療ガイドライン作成において骨子となるべきものであり、今後、一般医との間で合意形成が得られるかどうかを検討する予定である。

2) RA 臨床疫学データベース構築分科会：JMDC Claims data を用いて 6,712 人の RA 患者を同定した。非 RA 対照者として、RA 患者に対し、年齢 (±5 才)、性別、観察期間、観察開始年でマッチングした

33,560 名をランダムに選択した。年齢の中央値および女性の割合は両群共に 52 歳、75.6% だった。観察期間の中央値は両群共に 28 か月だった。脳心血管疾患全体の罹患率比 (IRR) は 1.63 (1.33-1.99) と有意に高く、心血管疾患 (IRR 1.89 [1.49-2.41])、虚血性心疾患 (IRR 1.53 [1.13-2.07])、心不全 (2.91 [1.94-4.36]) も有意な上昇を認めた。しかし、脳血管疾患は有意な上昇を認めなかった (IRR 1.19 [0.82-1.72])。男女別における脳心血管疾患の IRR は男性で 1.77 [1.32-2.39]、女性で 1.52 [1.15-2.00] と有意に RA で高く、心血管疾患においても男女共に有意な上昇を認めた。脳血管疾患は男性のみ IRR の有意な上昇を認めた。男性において 60 歳未満および 60 歳以上の脳心血管疾患の IRR はそれぞれ 1.68 [1.14-2.48]、1.99 [1.26-3.16] と有意に高く、女性においては 60 歳未満のみ有意な上昇を認めた (1.73 [1.18-2.54])。

骨折全体の IRR は 3.35 [2.80-4.02] と有意な上昇を認め、男女共に IRR は有意に高かった (男性 IRR 4.96 [2.78-8.84]、女性 IRR 3.21 [1.80-5.73])。また、60 歳未満および 60 歳以上における骨折の IRR は男女共に有意な上昇を認めた。さらに、各合併症の非 RA 群に対する RA 群の調整済みオッズ比を算出したところ、脳心血管疾患全体では 1.53 [1.20-1.94]、心血管疾患では 1.67 [1.24-2.25]、骨折では 1.85 [1.42-2.42] といずれも RA と有意な関連性を認めた。脳血管疾患の調整済みオッズ比は 1.22 [0.82-1.81] と統計学的有意ではなかった。

### 3) RA 診療拠点病院ネットワーク構築分科会:

1. 日本リウマチ学会と密接に連携をし、平成 25 年からは全ての支部で初心者向け講習会が毎年開催されている。さらにアドバンスコースは平成 25 年から毎年開催されている。参加者アンケートの結果では、講習会全体および講義、各実習の満足度は良好であった (平均 6.2~8.5 [10 段階評価])。平成 26 年に日本リウマチ学会登録ソノグラファー制度の規則・カリキュラムを作成した。平成 26

年は 237 名が登録ソノグラファーとして学会に登録された。

2. 分担研究者である池田 啓の報告書参照。

3. 関節超音波検査を用いた「早期関節リウマチ分類 (診断) 基準」の確立の試み: 本研究における 2010 年 ACR/EULAR 分類基準の感度・特異度は各々 73.2%、83.7% であったのに対して、超音波による関節滑膜炎の診断精度は、PD グレード 2 以上では感度 85.4%、特異度 93% と良好な結果がえられた。早期 RA の診断精度を向上させる組み合わせを検証したところ、PD グレード 2 以上または PD グレード 1 + RF/抗 CCP 抗体陽性、PD グレード 2 以上または PD 陽性腱鞘滑膜炎・腱周囲炎、PD グレード 2 以上または抗 CCP 抗体 3 倍以上で良好な結果 (いずれも正確度 90.6%) が得られた。すなわち、関節超音波検査をこれまでの関節リウマチ分類基準に加えることで、その診断精度が上がる事が明らかとなった。

### 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ものは宮坂信之が主任研究者を務めた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に対応することが少なくない。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。今回は、一般医向け診療ガイドラインの骨子となる推

渠文についての検討を行った。来年度には一般医向け診療ガイドラインを策定し、日本リウマチ学会から発出する予定である。

RA疫学データベースの構築に関しては、JMDC claims dataを用いて検討を行った。その結果、脳心血管疾患及び骨折の罹患率は非RA群と比較してRA群で高く、背景因子で調整後もRAとの有意な関連性があることを示した。これまで、RA患者におけるこれらの合併症のリスクについては、欧米の保険データベースや患者登録システムを用いた報告がなされており、RA患者における脳心血管疾患の罹患率は一般人口の約2倍であること、そのリスクは糖尿病患者とほぼ同等であることが示されているが、本研究の結果もこれまでの報告と一致する。RA患者における脳心血管疾患のリスクは、既知のリスク因子に加えて、全身性の慢性炎症による動脈硬化の進展や非ステロイド性抗炎症薬や副腎皮質ステロイドと関連がある可能性も示されているが、脳心血管疾患の罹患は人種差や生活様式の違いなどに影響を受ける可能性があるため、今後、日本人RA患者において脳心血管疾患のリスク因子を明らかにすることは重要な臨床的課題である。

骨折は生活の質に極めて大きな影響を及ぼす合併症の一つである。一般人口と比較して、RA患者における骨折のリスクは、女性では1.5倍、男性では1.8倍高いことが欧州から報告されており、そのリスク因子として、高齢、低体重、副腎皮質ステロイドの使用、身体機能低下が指摘されている。本研究においても非RA群と比較してRA群における骨折の罹患率は3-5倍、男女共に有意に高く、日本人RA患者においても約2倍リスクが高まることが明らかになった。今後は、本研究結果を骨折予防につなげるよう、骨折の予測因子の検討などの詳細な解析が必要である。本研究は、我が国の大規模保健データベースを用いて長期観察期間におけるRA患者の合併症の罹患率を明らかにした国内で初めての報告であり、その価値はきわめて高い。今回の結果は、日本人RA患者においても合併症リスクを考慮したRA治療マネジメントの重要性を示唆するものである。

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、本分科会を中心とした活動により、関節超音波ガイドラインの作成、日本リウマチ学会関節超音波講習会の開催、日本リウマチ学会登録ソノグラファー制度の導入を通じて我が国でも関節超音波検査が普及しつつある。関節超音波検査の普及により、我が国における関節リウマチ診療の標準化が期待できる。また、今後、関節超音波検査を用いた早期RA診断（分類）基準案の提示が可能と思われ、関節超音波検査を診断および治療のツールにしたRA診療拠点病院ネットワーク構築のためのさらなるエビデンスの構築を目指したい。

#### 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、適正化および均てん化、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. Ikeda K, Narita A, Ogasawara M, Ohno S, Kawahito Y, Kawakami A, Ito H, Matsushita I, Suzuki T, Misaki K, Ogura T, Kamishima T, Seto Y, Nakahara R, Kaneko A, Nakamura T, Henmi M, Fukae J, Nishida K, Sumida T, Koike T. Consensus-based identification of factors related to false-positives in ultrasound scanning of synovitis and tenosynovitis. *Mod Rheumatol*. 26:9-14, 2016.
2. 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.* 25:386-392, 2015.
3. Bruyn GA, Naredo E, Iagnocco A, Balint PV, Backhaus M, Gandjbakhch F, Gutierrez M, Filer A, Finzel S, Ikeda K, Kaeley GS, Manzoni SM, Ohrndorf S, Pineda C, Richards B, Roth J, Schmidt WA, Terslev L, D'Agostino MA. The OMERACT Ultrasound Working Group 10 Years On: Update at OMERACT 12. *J Rheumatol.* 42:2172-2176, 2015.
  4. Ito H, Kojima M, Nishida K, Matushita I, Kojima T, Nakayama T, Endo H, Hirata S, Kaneko Y, Kawahito Y, Kishimoto M, Seto Y, Kamatani N, Tsutani K, Igarashi A, Hasegawa M, Miyasaka N, Yamanaka H. Postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis using a biological agent –a systematic review and meta-analysis. *Mod Rheumatol.* 25(5):672-678, 2015.
  5. Watanabe T, Takase-Minegishi K, Ihata A, Kunishita Y, Kishimoto D, Kamiyama R, Hama M, Yoshimi R, Kirino Y, Asami Y, Suda A, Ohno S, Tateishi U, Ueda A, Takeno M, Ishigatsubo Y. 18F-FDG and 18F-NaF PET/CT demonstrate coupling of inflammation and accelerated bone turnover in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* Jul 3 1-8. [Epub ahead of print], 2015.
  6. Kirino Y, Hama M, Takase-Minegishi K, Kunishita Y, Kishimoto D, Yoshimi R, Asami Y, Ihata A, Oba MS, Tsunoda S, Ohno S, Ueda A, Takeno M, Ishigatsubo Y. Predicting joint destruction in rheumatoid arthritis with power Doppler, anti-citrullinated peptide antibody, and joint swelling. *Mod Rheumatol.* 25(6):842-848, 2015.
  7. Yoshimi R, Ihata A, Kunishita Y, Kishimoto D, Kamiyama R, Minegishi K, Hama M, Kirino Y, Asami Y, Ohno S, Ueda A, Takeno M, Ishigatsubo Y. A novel 8-joint ultrasound score is useful in daily practice for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 25(3):379-385, 2015.
  8. Kawashiri SY, Suzuki T, Nishino A, Nakashima Y, Horai Y, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Isomoto I, Uetani M, Aoyagi K, Kawakami A. Automated Breast Volume Scanner, a new automated ultrasonic device, is useful to examine joint injuries in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 25(6):837-841, 2015.
  9. Kawashiri SY, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Kawakami A. Confirmation of effectiveness of tocilizumab by ultrasonography and magnetic resonance imaging in biologic agent-naïve early-stage rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol.* 25(6):948-953, 2015.
  10. Lau CS, Chia F, Harrison A, Hsieh TY, Jain R, Jung SM, Kishimoto M, et al. APLAR rheumatoid arthritis treatment recommendations. *Int J Rheum Dis.* 18(7):685-713, 2015.
  11. Yoshida K, Kishimoto M, Radner H, et al. Low Rates of Biological-free CDAI Remission Maintenance after Biological DMARD Discontinuation while in Remission in a Japanese Multi-center RA Registry. *Rheumatology* 55(2):286-290, 2016.

12. Yoshida K, Kishimoto M, et al. Incidence and Predictors of Biological Antirheumatic Drug Discontinuation Attempts among Patients with Rheumatoid Arthritis in Remission: A CORRONA and NinJa Collaborative Cohort Study. *J Rheumatol* 2015 42(12):2238-2246, 2015.
13. M. Kojima, T.Nakayama, Y.Kawahito, Y.Kaneko, M.Kishimoto, S.Hirata, Y.Seto, H.Endo, H.Ito, T.Kojima, K.Nishida, I.Matsushita, K.Tsutani, A.Igarashi, N.Kamatani, M.Hasegawa, N.Miyasaka, H.Yamanaka. The process of collecting and evaluating evidences for the development of Guidelines for the management of rheumatoid arthritis, Japan College of Rheumatology 2014: Utilization of GRADE approach. *Mod Rheumatol*. 1-5[Epub ahead of print], 2015.
14. Sakai R, Hirano F, Kihara M, Yokoyama W, Yamazaki H, Harada S, Nanki T, Koike R, Miyasaka N, Harigai M. High prevalence of cardiovascular comorbidities in patients with rheumatoid arthritis from a population-based cross-section study of a Japanese health insurance database. *Mod.Rheumatol*. [Epub ahead of print], 2015.
15. Sakai R, Cho SK, Nanki T, Watanabe K, YamazakiH, Tanaka M, Koike R, Tanaka Y, Saito K, Hirata S, Amano K, Nagasawa H, Sumida T, Hayashi T, Sugihara T, Dobashi H, Yasuda S, Sawada T, Ezawa K, Ueda A, Fujii T, Migita K, Miyasaka N, Harigai M; REAL Study Group. Head-to head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients (RA) inclinical practice: results from the registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry. *Arthritis Res Ther*. 17:74, 2015.
16. Tanaka M, Sakai R, Koike R, Harigai M.. Pneumocytis Jirovecii Pneumonia in Japanese patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a pooled analysis of 3 agents. *J Rheumatol*. 42:1726-1728, 2015.
17. Nakahara R, Nishida K, Hashizume K, Harada R, Machida T, Horita M, Ohtsuka A, Ozaki T. MRI of Rheumatoid Arthritis: Comparing the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT) Scoring and Volume of Synovitis for the Assessment of Biologic Therapy. *Acta Med Okayama* 69(10):29-35, 2015.
18. Kadota Y, Nishida K, Hashizume K, Nasu Y, Nakahara R, Kanazawa T, Ozawa M, Harada R, Machida T, Ozaki T. Risk factors for surgical site infection and delayed wound healing after orthopaedic surgery in rheumatoid arthritis patients. *Modern Rheumatol* Sep 10 1-7, 2015.
19. Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Mimori T, Ryu J, Takei S, Takeuchi T, Tanaka Y, Takasaki Y, Yamanaka H, Watanabe M, Tamada H, Koike T. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. [Epub ahead of print], 2016.
20. 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 the Japanesde studies. *Mod*

- Rheumatol. 25(1):11-20, 2015
21. 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. 25(2):173-186, 2015
  22. 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. 25(1):43-49, 2015
  23. Takeuchi T, Matsubara 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, multicentre, observational study in Japan. Rheumatology(Oxford) 54(4):683-691, 2015
  24. Sugihara T, Ishizaki T, Hosoya T, Iga S, Yokoyama W, Hirano 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) 54(5):798-807, 2015.
  25. 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 worsened the short-term vital prognosis for patients with connective tissue disease-associated interstitial pneumonia. Mod Rheumatol. 25(4):609-614, 2015.
  26. Yamazaki H, Sakai R, Koike R, Miyazaki Y, Tanaka M, Nanki T, Watanabe K, Yasuda S, Kurita T, Kaneko Y, Tanaka Y, Nishioka Y, Takasaki Y, Nagasaka K, Nagasawa H, Tohma S, Dohi M, Sugihara T, Sugiyama H, Kawaguchi Y, Inase N, Ochi S, Hagiyama H, Kohsaka H, Miyasaka N, Harigai M; PREVENT Study Group. Assessment of risks of pulmonary infection during 12 months following immunosuppressive treatment for active connective tissue diseases: a large-scale prospective cohort study. J Rheumatol. 42(4):614-622, 2015.
  27. Takeuchi T, Miyasaka N, Inui T, Yano T, Yoshinari T, Abe T, Koike T. Prediction of clinical response after 1 year of infliximab therapy in rheumatoid arthritis based on disease activity at 3 months: posthoc analysis of the RISING study. J.Rheumatol.42(4):599-607, 2015.
  28. Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Yasuda S, Yamanishi Y, Kita Y, Matsubara T, Iwamoto M, Shoji T, Okada T, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T. The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naïve early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. Ann.Rheum.Dis.75(1):75-83, 2015.
  29. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Ishii Y, Nakajima H, Baker D, Miyasaka N, Koike T. Prevention of joint destruction in

patients with high disease activity or high C-reactive protein levels: Post hoc analysis of the GO-FORTH study. *Mod.Rheumatol.* 16:1-8[Epub ahead of print], 2015.

30. Takeuchi T, Yamamoto K, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Kobayashi M, Shoji T, Togo O, Miyasaka N, Koike T. Post-hoc analysis showing better clinical response with the loading dose of certolizumab pegol in Japanese patients with active rheumatoid arthritis. *Mod.Rheumatol.* 14:1-8[Epub ahead of print], 2015.
31. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Baker D, Ishii Y, Yoshinari T; GO-FORTH study group. Clinical efficacy, radiographic progression, and safety through 156 weeks of therapy with subcutaneous golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior methotrexate therapy: final results of the randomized GO-FORTH trial. *Mod.Rheumatol.* 23:1-10[Epub ahead of print], 2015.

#### H. 知的財産権の出願・登録

特になし



