

厚生労働行政推進調査事業費補助金
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2014年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及び我が国における分子標的治療薬使用関節リウマチ患者に関するアウトカム研究)、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、日本リウマチ学会とともに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
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
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 広島大学病院リウマチ・膠原病科 講師
松井利浩 東京医科歯科大学大学院医歯薬学総合研究科 生涯免疫難病学講座 寄附講座准教授
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、密接に交流をしている。

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、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唯一無二のものであるが、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。RA診療ガイドライン2014作成に関与した委員12名を対象にインターネットを用いて調査を実施した。

具体的には、RA診療ガイドライン2014に記載された37の推奨文および臨床現場で多く遭遇すると考えられる8つのシナリオ(表1)が、非専門医にも推奨できるかどうかを専門医の立場から判定した。

【表1】臨床現場で多く遭遇すると考えられるシナリオ

- ・診断が確定していない早期関節炎患者の診断と治療方針の決定
- ・専門医が薬物治療を開始して治療経過を注意深く追っている段階のRA患者の日常的な診療
- ・薬物治療が奏功して安定した経過をたどっているRA患者の日常的な診療
- ・RA患者に合併病態が生じた場合の診療
- ・RAに起因する関節手術が必要な場合の手術
- ・RA患者で関節以外の整形外科的手術が必要な場合の手術
- ・RAに起因する関節手術実施後の整形外科的な経過観察

過観察

・RA患者で関節以外の整形外科的手術実施後の整形外科的な経過観察

点数は5：必ず行ってほしい、4：できれば行ってほしい、3：医師の判断に任せる、2：できれば行わないでほしい、1：行わないでほしい、の5段階とした。合意形成にはDelphi法を用い、第1回目の集計後に結果を参考にして2回目の点数付けを行い、その中央値にて判定した。

対象として想定する集団は、内科標榜医、整形外科標榜医、リウマチ科標榜医で、各々開業医、勤務医に分けたので合計8つの集団になった。

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)での入院を要した感染症の罹患率(HI)を比較し、さらに50歳以上のRA群(n=3,607)と糖尿病群(n=10,821)で各合併症の罹患率を比較した(具体的方法は、研究分担者の酒井良子、針谷正祥の研究報告書を参照)。また、日本における生物学的製剤使用関節リウマチ患者に関する疫学的研究(REAL研究)登録症例と、日本における分子標的治療薬使用関節リウマチ患者に関するアウトカム研究(CORRECT研究)登録症例とを比較検討した(具体的方法は、研究分担者の酒井良子、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. 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およびタイトコントロールの有効性の検討：昨年度は、長崎大学病院を受診した発症6ヶ月以内の無治療診断未確定関節炎127例を対象に後ろ向きに評価し、RA早期診断における超音波の意義を検証した。本年度は解析対象例を、長崎大学病院の216例と関連市中病院である諫早総合病院の223例に増やして検討を行った。

2. 関節リウマチ患者における朝のこわばり評価の意義の再検討：2010年ACR/EULAR RA分類基準を満たし、関節超音波検査を受けた76名の患者を

対象とした。より症状の強い手の、朝のこわばりの詳細な評価、ならびに関節超音波検査による関節滑膜炎および腱鞘滑膜炎の半定量的評価を実施した。

3. 関節超音波検査の普及と教育活動の検討：本研究の成果として、平成 26 年に「関節超音波評価ガイドライン」が発表された。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った。さらに、「日本リウマチ学会登録ソノグラファー制度」の現状と問題点について検討した。

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（詳細は、山中分担研究者の研究報告書参照）。

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。入院を要した感染症 (HI) の罹患率は、RA 群で 2.42/100PY であったのに対して、非 RA 群では 0.98/100PY であり、罹患率比 (IRR) は RA 群で有意に高かった。HI と関連した因子としては、年齢、慢性呼吸器疾患、糖尿病、腎疾患、生物学的製剤使用、ステロイド使用などが挙げられた。

このほか、RA における合併症に関連する因子をロジスティック回帰分析にて同定したところ、脳

心血管疾患とは、年齢、男性、高血圧、腎疾患、ステロイド使用などの因子が関連したが、メトトレキサート、生物学的製剤などの使用との関連はみられなかった。骨折と関連するのは、年齢、女性、糖尿病、骨粗しょう症、ステロイド使用であった（詳細は酒井の研究報告書参照）。

REAL 登録症例と CORRECT 登録症例での比較では、REAL 症例と比較して CORRECT 症例では、より早期からメトトレキサートや分子標的治療薬が開始され、寛解を達成した患者の割合が高い傾向だった。また、両コホート間で重篤な有害事象の内容および粗罹患率に差異は認められなかった。

3) RA 診療拠点病院ネットワーク構築分科会：

1. 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：長崎大学において 216 例を解析した結果、70 例 (32.4%) が RA と診断された。超音波滑膜炎スコア (総パワードップラ (PD) スコア) の関節リウマチ診断におけるカットオフ値 (AUC) は 2 点 (0.91) であった。また、項目の組み合わせでは PD グレード 2 以上の滑膜炎あるいは PD グレード 1 以上の滑膜炎かつ RF/ACPA 陽性で最も診断精度が高く、感度 91.4%、特異度 92.5%、正確度 92.1% であった。諫早病院の結果も同様であった。

2. RA 患者における朝のこわばりの意義：朝のこわばりの強さ及びその後の改善度と検証滑膜パワードップラ (PD) スコアは相関することが判明した。

3. 関節超音波検査の普及と教育活動の検討：日本リウマチ学会と共同で関節エコー初級講習会を開催しているが、参加者数は増加傾向である。登録ソノグラファー制度は平成 26 年に制定されたが、これまで 349 名が登録している。

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が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る。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。今回の検討では、診断が必ずしも容易ではない早期関節炎の診断と治療方針の決定や、生物学的製剤を含む専門的知識を要する薬物治療、合併病態を有する患者の治療、関節リウマチに起因する関節手術などは主として専門医が行うべき医療であること、それに対して薬物治療が奏功して安定的な経過をたどっている患者の日常診療や、基本的な薬剤の投与、非薬物的治療などは一般医に推奨できる医療であることが明確になった。このことは、ひとりの患者を専門医が診るのか一般医が診るのかではなく、同じ患者であっても病態や治療経過により専門医と一般医が連携して治療に当たることが適切な治療であることを示している。

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、入院を要する感染症（HI）は、非RA群に比してRA群で有意に高く（罹患率比2.47[2.20-2.77]）ことが明らかとなった。またHIに関連する因子としては、年齢、慢性呼吸器疾患、糖尿病、腎疾患、生物学的製剤、ステロイド使用などが挙げられ、RAの日常治療においてこれら関連因子を有する場合に、感染症の予防、早期発見、早期治療が重要であることが改めて示唆された。特に、我が国RA患者においては、高齢で罹病期間の長い症例において呼吸器感染症の頻度が高いことが我々の研究によって明らかにされており、R

A患者の生命予後を改善させるためには、呼吸器感染症に対するリスクマネジメントがきわめて重要であることを強調したい。

また、REAL研究とCORRECT研究とで登録された患者を対比することにより、我が国においてもより早期よりメトトレキサートや分子標的治療薬が導入される傾向が顕著となってきていること、その結果、寛解を達成する比率が増加していることが明らかにされた。これは、我が国におけるRA診療の進歩を示すものと考えられる。一方、分子標的治療薬使用により、重篤な有害事象の内容、罹患率などにおいて両者間には差異が見られなかったことから、今後とも分子標的治療薬使用時にはリスクマネジメントに通暁する必要があることが示唆された。

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、PDグレード2以上の滑膜炎あるいはPDグレード1以上の滑膜炎かつRF/ACPA陽性で最も診断精度が高く、感度91.4%、特異度92.5%、正確度92.1%であり、これまでに用いてきたACR/EULARの分類基準にさらに関節超音波検査を加えることで、より正確度の高い診断が可能になることが明らかとなった。

E. 結論

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、診療の地域格差の解消、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

1.論文発表

•Kojima M, Nakayama T, Kawahito Y, Kaneko Y, Kishimoto M, Hirata S, Seto Y, Endo H, Ito H, Kojima T, Nishida K, Matsushita I, Tsutani K, Igarashi A, Kamatani N, Hasegawa M, Miyasaka N, Yamanaka H. 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.* 2015 Aug 12:1-5. [Epub ahead of print]

• Ito H, Kojima M, Nishida K, Matsushita 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.* 2015 Sep;25(5):672-8.

• Hirano F, Amano K, Kaneko Y, Matsui T, Sakai R, Harigai M et al.; T2T Epidemiological Study Group.. Achieving simplified disease activity index remission in patients with active rheumatoid arthritis is associated with subsequent good functional and structural outcomes in a real-world clinical setting under a treat-to-target strategy. *Mod Rheumatol.* 2016 Dec 21:1-9. [Epub ahead of print]

• Koike T. Antiphospholipid syndrome: 30 years and our contribution. *Int J Rheum Dis.* 18(2):233-41, 2015.

• Yamanaka H, Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Takei S, Takeuchi T, Tanaka Y, Suzuki H, Shinmura Y, Koike T. Trend of patient characteristics and its impact on the response to adalimumab in patients

with rheumatoid arthritis: post hoc time-course analysis of an all-case PMS in Japan. *Mod Rheumatol.* 25(4): 495-502, 2015.

• 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.

• Takeuchi T, Yamamoto K, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Miyasaka N and Koike T. Early response to certolizumab pegol predicts long-term outcomes in patients with active rheumatoid arthritis: results from the Japanese studies. *Mod Rheumatol.* 25(1): 11-20, 2015.

• Kataoka H, Yasuda S, Fukaya S, Oku K, Horita T, Atsumi T, Koike T. Decreased expression of Runx1 and lowered proportion of Foxp3+ CD25+CD4+ regulatory T cells in systemic sclerosis. *Mod Rheumatol.* 25(1): 90-5, 2015.

• 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.

• Kono M, Yasuda S, Stevens RL, Koide H, Kurita T, Shimizu Y, Kanetsuka Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Shimizu T, Majima T, Koike T, Atsumi T. Ras guanine nucleotide-releasing protein 4 is aberrantly expressed in the fibroblast-like synoviocytes of patients with rheumatoid arthritis and controls their proliferation. *Arthritis Rheumatol.* 67(2):396-407, 2015.

• 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-naive early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. *Ann Rheum Dis.*75(1):75-83, 2016.

• Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Sumida T, Mimori T, Koike T, Endo K, Mashino N, Yamamoto K. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. *Mod Rheumatol.* 26(1):80-86, 2016.

• Tsuru T, Tanaka Y, Kishimoto M, Saito K, Yoshizawa S, Takasaki Y, Miyamura T, Niino H, Morimoto S, Yamamoto J, Lledo-Garcia R, Shao J, Tatematsu S, Togo O, Koike T. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of epratuzumab in Japanese patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: Results from a phase 1/2 randomized study. *Mod Rheumatol.* 26(1):87-93, 2016.

• 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(1):9-14, 2016.

• 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.* Oct 16:1-8, 2015.

• 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.* Dec 14:1-8, 2015.

• Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Baker D, Ishii Y, Yoshinari T. 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.* Dec 23:1-10, 2015.

• 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.* Jan 8: 1-8, 2016.

• Koike T, Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Takei S, Takeuchi T, Yamanaka H, Takasaki Y, Mimori T, Hisamatsu K, Komatsu S, Tanaka Y. Effect of methotrexate plus adalimumab on the achievement of rheumatoid arthritis therapeutic goals: Post Hoc analysis of Japanese patients (MELODY study). *Rheumatol Ther.* :on line, 2015.

• Kawashiri SY, Nishino A, Shimizu T, Umeda M, Fukui S, Nakashima Y, Suzuki T, Koga T, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Aoyagi K, Kawakami A. Ultrasound disease activity of bilateral wrist and finger joints at three months reflects the clinical response at six months of patients with rheumatoid arthritis treated with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Modern Rheumatol.* 2016 Sep

1:1-5.

• Nakashima Y, Tamai M, Kita J, Michitsuji T, Shimizu T, Fukui S, Umeda M, Nishino A, Suzuki T, Horai Y, Okada A, Nishimura T, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Hirai Y, Arima K, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Takao S, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. Magnetic Resonance Imaging Bone Edema at Enrollment Predicts Rapid Radiographic Progression in Patients with Early RA: Results from the Nagasaki University Early Arthritis Cohort. *J Rheumatol.* 2016 Jul;43(7):1278-84.

• Nishino A, Kawashiri SY, Shimizu T, Umeda M, Fukui S, Koga T, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Nagata Y, Maeda T, Aoyagi K, Kawakami A. Assessment of both articular synovitis and tenosynovitis by ultrasound is useful for evaluations of hand dysfunction in early rheumatoid arthritis patients. *Modern Rheumatology.* 2016 Nov; 15:1-4.

• Kobayashi Y, Ikeda K, Nakamura T, Yamagata M, Nakazawa T, Tanaka S, Furuta S, Umibe T, Nakajima H. Severity and Diurnal Improvement of Morning Stiffness Independently Associate with Tenosynovitis in Patients with Rheumatoid Arthritis. *PLoS One.* 2016;11(11):e0166616.

• Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Sumida T, Mimori T, Koike T, Endo K, Mashino N, Yamamoto K. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. *Mod. Rheumatol.* 26(1):80-86, 2016

• 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, randomized, 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, 2016

• 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.* 26(4):481-490, 2016

• 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-sectional study of a Japanese health insurance database. *Mod. Rheumatol.* 26(4):522-528, 2016

• Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y, Inoo M, Kobayashi-Haraoka H, Amano K, Miyata M, Murakawa Y, Yasuoka H, Hirata S, Nagasawa H, Tanaka E, Miyasaka N, Yamanaka H, Yamamoto K, Takeuchi T. Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomized, controlled study(SURPRISE study). *Ann. Rheum. Dis.* 75(11):1917-1923, 2016

• Matsuo Y, Mizoguchi F, Saito T, Kawahata K, Ueha S, Matsushima K, Inagaki Y, Miyasaka N, Kohsaka H. Local fibroblast proliferation but not influx is responsible for synovial hyperplasia in

a murine model of rheumatoid arthritis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 470(3):504-509, 2016

• Yoshihashi-Nakazato Y, Kawahata K, Kimura N, Miyasaka N, Kohsaka H. Interferon- γ , but not interleukin-4, suppresses experimental polymyositis. *Arthritis Rheumatol.* 68(6):1505-1510, 2016

• Harigai M, Nanki T, Koike R, Tanaka M, Watanabe-Imai K, Komano Y, Sakai R, Yamazaki H, Koike T, Miyasaka N. Risk for malignancy in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs compared to the general population: A nationwide cohort study in Japan. *Mod. Rheumatol.* 26(5):642-650, 2016

• Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Miyasaka N, Kawana K, Hiramatsu K, Takeuchi T. Adalimumab discontinuation in patients with early rheumatoid arthritis who were initially treated with methotrexate alone or in combination with adalimumab: 1 year outcomes of the HOPEFUL-2 study. *RMD Open.* 2016 Feb 18;2(1)

• Yamazaki H, Hirano F, Takeuchi T, Amano K, Kikuchi J, Kihara M, Yokoyama W, Sugihara T, Nagasaka K, Hagiyaama H, Nonomura Y, Sakai R, Tanaka M, Koike R, Nanki T, Kohsaka H, Miyasaka N, Harigai M. Simplified disease activity index remission at month 6 is an independent predictor of functional and structural remissions at month 12 during abatacept treatment in patients with rheumatoid arthritis: A multi-center, prospective cohort study in Japan. *Mod. Rheumatol.* 15:1-8, 2016

• Hirano F, Yokoyama W, Yamazaki H, Amano K, Hayashi T, Tamura N, Yasuda S, Dobashi H, Fujii T, Ito S, Kaneko Y, Matsui T, Okuda Y, Saito K, Suzuki F, Yoshimi R, Sakai R, Koike R, Kohsaka H, Miyasaka N, Harigai M; T2T Epidemiological Study Group. Achieving simplified disease activity

index remission in patients with active rheumatoid arthritis is associated with subsequent good functional and structural outcomes in a real-world clinical setting under a treat-to-target strategy. *Mod. Rheumatol.* 21:1-9, 2016

• Utsunomiya M, Dobashi H, Odani T, Saito K, Yokogawa N, Nagasaka K, Takenaka K, Soejima M, Sugihara T, Hagiyaama H, Hirata S, Matsui K, Nonomura Y, Kondo M, Suzuki F, Tomita M, Kihara M, Yokoyama W, Hirano F, Yamazaki H, Sakai R, Nanki T, Koike R, Kohsaka H, Miyasaka N, Harigai M. Optimal regimens of sulfamethoxazole-trimethoprim for chemoprophylaxis of *Pneumocystis pneumonia* in patients with systemic rheumatic diseases: results from a non-blinded, randomized controlled trial. *Arthritis Res. Ther.* 19(1)7, 2017

• Kojima M, Nakayama T, Otani T, Hasegawa M, Kawahito Y, Kaneko Y, Kishimoto M, Hirata S, Seto Y, Endo H, Ito H, Kojima T, Nishida K, Matsushita I, Tsutani K, Igarashi A, Kamatani N, Miyasaka N, Yamanaka H. Integrating patients' perceptions into clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis in Japan. *Mod. Rheumatol.* 2017 Jan 25:1-6 [Epub ahead of print]

著書

• Bohgaki M, Koike T. Antiphospholipid Syndrome: clinical manifestations G. Tsokos ed. P 503-508, 2016 In "Systemic Lupus Erythematosus" basic, Applied and clinical aspects; Academic press.

• 大野滋, 鈴木毅, 小笠原倫大: リウマチ診療レベルアップ 関節エコービジュアルレシピ. 南江堂, 2016年

• 大野滋: PMRの鑑別診断における関節エコーの有用性. 第60回日本リウマチ学会学術総会,

横浜, 2016.4.

・小林芳久, 池田 啓, 中村隆之, 古田俊介, 山形美絵子, 田中 繁, 中澤卓也, 海辺剛志, 中島裕史 . 関節リウマチ患者における朝のこわばり評価の意義 . 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術総会 . 2016 年 4 月, 横浜 .

・Kobayashi Y, Ikeda K, Nakamura T, Yamagata M, Nakazawa T, Tanaka S, Furuta S, Umibe T, Nakajima H. Severity and Improvement of Morning Stiffness Independently Associate with Tenosynovitis in Patients with Rheumatoid Arthritis. American College of Rheumatology Annual Meeting. Nov 2016, Washington DC.

2. 学会発表

・中山健夫 . 患者と医療者の協働意思決定と診療ガイドラインについて . 公益財団法人日本医療機能評価機構 Minds フォーラム 2017 (日本医師会館) 2017 年 1 月 28 日(土)

・R. Sakai, S. Kasai, F. Hirano et al. Incidence rate and the risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis using Japanese health insurance database. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) 2016. London, England

・西野文子, 川尻真也, 川上 純, 吉玉珠美, 榮樂信隆, 松岡直樹, 植木幸孝, 岡田覚丈, 濱田浩朗, 日高利彦, 藤川敬太, 永野修司, 都留智巳, 有信洋二郎. 関節超音波を用いた分子標的治療薬の治療反応性の評価:九州地区多施設共同 RA 超音波前方視的コホート研究 . 第 51 回九州リウマチ学会 . 2016/3/5-6.

・Nishino A, Kawashiri S, Kawakami A, Yoshitama T, Eiraku N, Matsuoka N, Ueki Y, Okada A, Hamada T, Fujikawa K, Arinobu Y. Ultrasound evaluation of efficacy of biologic and targeted synthetic DMARDs toward rheumatoid arthritis patients:Kyushu multicenter rheumatoid arthritis ultrasound prospective observational cohort in Japan. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2016/4/21-23.

・藤川敬太, 遠藤友志郎, 溝上明成, 峰 雅宣, 川上純. 関節超音波による末梢性付着部炎の検出は脊椎関節炎の診断に有用であるのか? 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2016/4/21-23.

H. 知的財産権の出願・登録
特になし

