

超音波検査をツールにした関節リウマチ診療拠点病院ネットワークの構築

研究分担者・分科会長

小池隆夫 NTT 東日本札幌病院 院長、北海道大学 名誉教授

研究分担者

川上 純 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科先進予防医学講座リウマチ・膠原病内科学分野 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

大野 滋 横浜市立大学付属市民総合医療センターリウマチ膠原病センター 准教授

研究要旨 関節リウマチ診療の地域間格差および施設間格差を是正するためには、各地域に関節リウマチ拠点病院を設置することが必要不可欠である。近年、リウマチ診療における関節超音波検査の有用性が広く認識されるようになったが、関節超音波検査は関節リウマチの特徴的な病態を明確に描出するため、リウマチ診療に極めて有用である。そこで本分担研究では、関節超音波検査を診療のツールとして用い、日本リウマチ学会超音波標準化委員会とともにその普及と標準化活動を行うことにより、高度かつ標準化された関節リウマチ診療を提供可能な拠点病院を形成し、それらの病院のネットワーク構築を目指して3年間の研究を行ってきた。このことにより、「本邦の関節リウマチ診療の均てん化」が可能になると思われる。

A.研究目的

本研究は関節リウマチ診療の地域間格差、施設間格差を是正するために「超音波検査をツールにした関節リウマチ診療拠点病院ネットワークの構築」を目的とする。そのために3年間にわたり1)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 2)関節超音波検査のピットフォールの同定とコンセンサスの形成 3)関節超音波検査の普及と教育活動の検討の3点につき研究事業を展開した。

B.研究方法

1)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

超音波検査を用いた「早期関節リウマチ診断基準」の最終案を作成する。また、それを用いた「早期治療介入」および「タイトコントロール」の有効性をさらに検討する。本研究班の研究成果に基づきガイドラインなどに反映できるエビデンスの構築を目指す。

2)関節超音波検査のピットフォールの同定とコンセンサスの形成

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い、参照資料

を作成する。

3) 関節超音波検査の普及と教育活動の検討

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、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。

C. 研究結果 (平成 26-28 年度)

1) 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

(1)超音波を用いた早期関節リウマチ分類基準の提言および(2)超音波を用いた関節リウマチ多施設共同研究の推進を試みた。

(1)発症6か月以内の無治療患者を対象にレトロスペクティブに解析した。まず、長崎大学病院216例の解析により、パワードップラ(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いことが分かった。次に諫早総合病院223例の解析でも同様の結果が得られ、実地診療におこる適応性が証明された。

(2)九州地区のリウマチ診療専門施設における分子標的治療薬を導入した関節リウマチ症例を対象に、超音波をキーワードにした多施設共同研究を導入した。平成28年12月末の時点で関節リウマチ250例が登録された。一部の解析結果として、治療6ヶ月における超音波所見の治療反応性には、治療前のPDスコアに加え、生物学的製剤の使用歴が関連している可能性が示唆された。以上の結果より、超音波検査は関節リウマチの分類および治療評価に極めて有用であることが確認できた。

2) 関節超音波検査のピットフォールの同定とコンセンサスの形成

系統的文献レビューでは、11件の超音波検査による滑膜炎または腱鞘滑膜炎評価の偽陽性に関連する文献が同定された。それに基づき21の偽陽性の要因の候補が挙げられ、その中で11の要因でコンセンサスが得られた。それらはI. グレースケール評価に関するものとII. ドプラ評価に関するものに分類され、前者はさらにA. 非特異的な滑膜所見、およびB. 低輝度または異方性により滑膜肥厚と混同されやすい解剖構造、後者はさらにA. 関節包内の正常血管、ならびにB. 多重反射に分類された。これらの項目を示す、49点の静止画と23点の動画を含む、24の健常者の関節例につき、コンセンサスが得られた。

3) 関節超音波検査の普及と教育活動の検討

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。EULARの関節超音波講習会開催に関する推奨に準拠する形で指針を作成した。講師一人当たりの受講者数を制限すること、全体の半分以上の時間を実習にあてること、関節リウマチ患者を対象に実習する時間を設けることなどが記載された。平成24年に日本リウマチ学会近畿支部、関東支部において初心者向け講習会が開催された。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。受講者はこれまでに全国で計761人にのぼっている。現状では定員に対して応募者が概ね上回っており、少なくとも今後数年は毎年200人ずつ増加していくことが予想される。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は毎回ほぼ同様であり、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])。講義スライド・配布資料の充実、より多くの患者を対象とした実習を望む意見があった。本年度までの4年間で160人が受講した。(3)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年に登録ソノグラファー制度を制定以来、昨年まで2年間で349人が登録した。

D. 考察

1) 簡易で客観的な指標である超音波と自己抗体を組み合わせることで、早期に治療導入が必要な症例を分類することができた。異なる施設においても同様の分類基準で高い診断能が保たれていた。また、簡易な指標であるため熟達者・ハイエンド機器でなくても少ないバラツキで評価できる可能性がある。

九州地区における超音波をキーワードにした前向きな多施設共同研究も順調に推移し、超音波を用いたリウマチ診療の広がりが確認できた。本研究は、臨床と研究の両面における全国的な診療拠点病院ネットワークの足がかりとなり得る。

2) 関節超音波による滑膜病変評価における偽陽性が、初めて系統的に検討された。関節超音波検査における偽陽性の要因は偽陰性のものと比して認識されにくく、今回の結果と参照画像は、関節超音波による滑膜病変評価の特異性を向上させる貴重な資料となる。また本研究結果は、今後個々の関節における特異的なピットフォールを検討する上で、有用な枠組みを提供することが期待される。

3) 関節超音波は若手・将来のリウマチ専門医への普及のために、欧州の一部の国々にならひ、リウマチ専門医試験の受験資格への組み込みが考慮されるべきである。これまでの実技講習会の受講者は医師が多かったが、わが国の現状を考慮すると臨床検査技師への本検査の普及が今後望まれる。

これまでのエコー講習会に加え、より多くの学習のための機会が望ましい。日本リウマチ学会主催の各種教育研修会で関節超音波検査をテーマとしたり、e-learningやイメージライブラリーといったコンテンツの作成も考慮される。今後必要不可欠である臨床検査技師の教育のためには超音波検査学会との協

力や技師向けのコンテンツの整備も必要と思われる。

登録ソノグラファー制度に関して、その周知のために超音波関連の他学会との協力が課題である。より魅力的な制度（登録することのメリット）とするためにインタラクティブ・ケースカンファレンスの開催、登録ソノグラファー向けの講習会（解剖・疾患に関する講義）や登録ソノグラファーの資格の維持・更新の簡略化、新たに認定ソノグラファー制度の制定などが課題である。その他の課題として保険点数請求に関する問題の克服、各施設で共有できる関節エコー検査結果報告書の作成などが挙げられる。より長期の目標として、関節リウマチ診療の標準化のために、わが国の実情に合わせた独自の関節エコー診療ガイドラインの整備が挙げられる。

E. 結論

関節超音波をツールにして、検査の普及/教育活動を通じて、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。

超音波を用いた早期関節リウマチ診断（分類）基準の提示が出来た。また、超音波を用いたリウマチ診療の有用性と広がりが確認された。

関節超音波検査の標準化のために、滑膜病変の偽陽性に関わる要因を本領域のエキスパートのコンセンサスにより同定し、その参照画像集を提供する準備が整った。

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り、それによりリウマチ診療の標準化が期待できる。その証明のための多施設共同臨床研究などを通じた日本発のエビデンスの発信の準備が整い、本研究の最終目的である「関節リウマチ診療拠点病院ネットワークの構築」が出来つつある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fukae J, Tanimura K, Atsumi T, Koike T. Sonographic synovial vascularity of synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology, (Oxford)* 53(4):586-91, 2014.
2. Koike T. My contribution, my dream – a look at the future of APS. *Lupus.* 23(12) :1332-1334,2014.
3. Fukae J, Isobe M, Kitano A, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Ito T, Mitsuzaki A, Shimizu M, Tanimura K, Matsuhashi M, Kamishima T, Atsumi T, Koike T. Structural deterioration of finger joints with ultrasonographic synovitis in rheumatoid arthritis patients with clinical low disease activity. *Rheumatology, (Oxford)* 53(9): 1608-12, 2014.
4. Kasahara H, Nakamura H, Shinohara M, Koike T. AP-VAS 2012 case report: an atypical case of microscopic polyangiitis presenting with acute tubulointerstitial nephritis without glomerular change. *CEN Case Rep.*3: 1-4, 2014.
5. Ikeda K, Koike T, Wakefield R, Emery P. Is the glass half full or half empty? Comment on the article by Gartner et Al. *Arthritis Rheumatol.*66(4): 1055-6,2014.
6. Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Sakamaki Y, Desiree van der Heijde, 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): 552-60, 2014.
7. D'Ippolito S, Meroni PL, Koike T, Veglia M, Scambia G, Di Simone N. Obstetric antiphospholipid syndrome: a recent classification for an old defined disorder. *Autoimmun Rev.*13(9): 901-8, 2014.
8. 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): 725-733, 2014.
9. 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): 734-743, 2014.
10. 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.
11. Koike T, Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Takei S, Takeuchi T, Yamanaka H, Haruna S, Ushida N, Kawana K, and Tanaka Y. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: Postmarketing surveillance report of 7740 patients. *Mod Rheumatol.*24(3): 390-398, 2014.
12. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Takei S, Tanaka Y, Sano Y, Yaguramaki H, Yamanaka H. Effectiveness and Safety of Tocilizumab: Postmarketing Surveillance of 7901 Patients with Rheumatoid Arthritis in Japan. *J Rheumatol.*41(1): 15-23, 2014.
13. 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 multiplane images of the second metacarpophalangeal joint: identification of the components that are reliable and influential on the global assessment of the whole joint. *Arthritis*

- Rheum.66(3): 523-532, 2014.
14. Ikeda K, Seto Y, Sakamoto F, Henmi M, Fukae J, Narita A, Nakagomi D, Nakajima H, Tanimuera 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.*24(3): 419-425, 2014.
 15. 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.* 16: R89, 2014.
 16. 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: high predictive values of total gray-scale and power Doppler scores that represent residual synovial inflammation before discontinuation. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 66: 1576-1581, 2014.
 17. Gorai M, Ogasawara M, Matsuki Y, Yamada Y, Murayama G, Sugisaki N, Nemoto T, Ando S, Minowa K, Kon T, Tada K, Matsushita M, Yamaji K, Tamura N, Takasaki Y. Weighting with the Lansbury articular index improves the correlation of ultrasound score with serum matrix metalloproteinase-3 level in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol.* 24(6): 915-9, 2014.
 18. Nemoto T, Ogasawara M, Matsuki Y, Murayama G, Yamada Y, Sugisaki N, Ando S, Minowa K, Kon T, Tada K, Matsushita M, Yamaji K, Tamura N, Takasaki Y. Can routine clinical measures predict ultrasound-determined synovitis and remission in rheumatoid arthritis patients? *Clin Exp Rheumatol.* 32(1): 54-60, 2014.
 19. Kawashiri SY, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Nishino A, Iwamoto N, Ichinose K, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. Synovial inflammation assessed by ultrasonography correlates with MRI-proven osteitis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 53(8): 1452-6, 2014.
 20. Koike T. Antiphospholipid syndrome: 30 years and our contribution. *Int J Rheum Dis.* 18(2):233-41, 2015.
 21. 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.
 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, 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.
 24. 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.
 25. **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.

26. 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.
27. Moutsopoulos HM, Sugai S, Sawada S, Koike T, Miyasaka N, Kobayashi S, Takei M, Ogawa N. Professor Norman Talal 1934-2015. Mod Rheumatol.25(4): 664, 2015.
28. 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.
29. 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.
30. 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 Ultrasonic. 42: 133,2015.
31. 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.
32. 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: 379-85, 2015.
33. 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: 842-8, 2015.
34. Tokai N, Ogasawara M, Gorai M, Matsuki Y, Yamada Y, Murayama G, Sugisaki N, Nemoto T, Ando S, Minowa K, Kon T, Tada K, Matsushita M, Yamaji K, Tamura N, Makino S, Takasaki Y. Predictive value of bone destruction and duration of clinical remission for subclinical synovitis in rheumatoid arthritis patients. Mod Rheumatol. 25(4): 540-5, 2015.
35. 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.
36. 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.
37. Tsuru T, Tanaka Y, Kishimoto M, Saito K, Yoshizawa S, Takasaki Y, Miyamura T, Niuro 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.

38. 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.
39. 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. 26(3):323-330, 2016.
40. 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. 26(4): 473-480, 2016.
41. 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. 26(4): 481-490, 2016.
42. 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. 26(4): 491-498, 2016.
43. 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. 3(1): 129-141, 2016.
44. 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): 642-50, 2016.
45. Otomo K, Amengual O, Fujieda Y, Nakagawa H, Kato M, Oku K, Horita T, Yasuda S, Matsumoto M, Nakayama KI, Hatakeyama S, Koike T, Atsumi T. Role of apolipoprotein B100 and oxidized low-density lipoprotein in the monocyte tissue factor induction mediated by anti- α 2 glycoprotein I antibodies. Lupus. 25(12): 1288-1298, 2016.
46. Mimori T, Harigai M, Atsumi T, Fujii T, Kuwana M, Matsuno H, Momohara S, Takei S, Tamura N, Takasaki Y, Ikeuchi S, Kushimoto S, Koike T. Safety and effectiveness of 24-week treatment with iguratimod, a new oral disease-modifying antirheumatic drug, for patients with rheumatoid arthritis: interim analysis of a post-marketing surveillance study of 2679 patients in Japan. Mod Rheumatol. Dec 21: 1-11, 2016.
47. 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. (18)F-FDG and

- (18)F-NaF PET/CT demonstrate coupling of inflammation and accelerated bone turnover in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 26: 180-7, 2016.
48. Fukuda W, Hanyu T, Katayama M, Mizuki S, Okada A, Miyata M, Handa Y, Hayashi M, Koyama Y, Arii K, Kitaori T, Hagiyaama H, Urushidani Y, Yamasaki T, Ikeno Y, Suzuki T, Omoto A, Sugitani T, Morita S, Inokuma S. Incidence of hepatitis B virus reactivation in patients with resolved infection on immunosuppressive therapy for rheumatic disease: a multicentre, prospective, observational study in Japan. *Ann Rheum Dis*. 2016 Dec 1 [Epub ahead of print], 2016.
49. Suzuki T, Yoshida R, Okamoto A, Seri Y. Semi-quantitative evaluation of extra-synovial soft tissue inflammation in the shoulders of patients with polymyalgia rheumatica and elderly-onset rheumatoid arthritis by power Doppler ultrasound. In press, 2017.
50. 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 Rheumatology*. 1:1-5, 2016.
51. 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*. 43(7): 1278-84, 2016.
52. 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*. 11:e0166616, 2016.
53. Yamada Y, Ogasawara M, Gorai M, Matsuki Y, Murayama G, Sugisaki N, Nemoto T, Ando S, Minowa K, Nakano S, Kon T, Tada K, Matsushita M, Yamaji K, Tamura N, Takasaki Y. The synovial grade corresponding to clinically involved joints and a feasible ultrasound-adjusted simple disease activity index for monitoring rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 26:1-6, 2016.
54. Minowa K, Ogasawara M, Murayama G, Gorai M, Yamada Y, Nemoto T, Matsuki Y, Sugisaki N, Ando S, Kon T, Tada K, Matsushita M, Yamaji K, Tamura N, Takasaki Y. Predictive grade of ultrasound synovitis for diagnosing rheumatoid arthritis in clinical practice and the possible difference between patients with and without seropositivity. *Mod Rheumatol*. 26(2):188-93, 2016.
55. 中込大樹, 池田 啓, 中島裕史. 関節超音波検査はACR/EULAR 分類基準の正確度を向上させる. *リウマチ科*. 51: 112-7, 2014.
56. 池田 啓. リウマチ診療のための関節エコー撮像法ガイドライン. *日本臨床*. 72: 710—3, 2014.
57. 池田 啓. 運動器疾患の超音波診断 関節リウマチ. *JOURNAL OF CLINICAL REHABILITATION*. 23: 582-7, 2014.
58. 池田 啓. 超音波で診る関節リウマチ. *Arthritis* 11: 164-9, 2014.
59. 池田 啓. 関節エコーは疾患活動性の指標としてどこまで役立つか. *分子リウマチ治療*. 7: 22-6, 2014.
60. 池田 啓, 古田俊介. RACAT (Rheumatoid Arthritis: Comparison of Active Therapies) 試験. *リウマチ科*. 52: 37-44, 2014.
61. 池田 啓. リウマチ性多発筋痛症の診断におけるEULAR/ACR 予備分類基準ならびに関節エコーの有用性. *臨床リウマチ*. 26:207-15, 2014.

62. 池田 啓. RA 診療における画像診断. *Modern Physician*. 34: 878-83, 2014.
63. 池田 啓. 関節リウマチの早期診断における高感度画像診断の意義. *Keynote RA*. 2:21-5,2014.
64. 池田 啓. 関節リウマチの鑑別診断に有用な症状・身体所見. *日本内科学会雑誌*. 103: 2407-12, 2014.
65. 池田 啓. 関節リウマチ診療における高感度画像診断の意義. *Pharma Medica*. 32: 33-6, 2014.
66. 池田 啓. 関節エコーによる滑膜病変評価の最適化: 示指中手指節関節における予備検討. *リウマチ科*. 53: 187-94, 2015.
67. 池田 啓, 中島裕史. 関節エコーとバイオマーカーによる薬効評価と薬効予測. *炎症と免疫*. 23: 323-8, 2015.
68. 池田 啓. リウマチ性疾患の診療における関節エコーの有用性. *臨床病理*. 63: 580-9, 2015.
69. 池田 啓. 関節リウマチ診療における関節エコーの有用性. *Current Therapy*. 33: 827, 2015.
70. 池田 啓, 中島裕史. 乾癬性関節炎の本態: 付着部炎. *日本医事新報*. 4777:51, 2015.
71. 池田 啓, 中島裕史. 関節リウマチの画像診断の進歩. *日本医事新報*. 4783: 49, 2015.
72. 池田 啓. 骨関節疾患の診療における関節エコーの有用性. *Rheumatology Clinical Research*. 4:159-64, 2015.
73. 池田 啓. 関節エコー評価の落とし穴とは? *Keynote RA*. 5: 46-7,2017.
74. 池田 啓. 関節痛の鑑別における筋骨格超音波検査の活用. *内科*. 119:297-9, 2017.
75. 池田 啓. Preclinical rheumatoid arthritis. *リウマチ科*. 57: 107-12, 2017.
76. 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. 東京. 2016.
77. 鈴木 毅, 小笠原倫大. 関節リウマチ(手首・手指). 石崎 一穂, 鈴木 毅, 藤原 憲太 編. これから始める運動器・関節エコー. メジカルビュー社. 東京. 190-238, 2015
78. 鈴木 毅. 手関節, 肩関節. 大野 滋, 鈴木 毅, 小笠原 倫大 編. 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: 解剖学的視点とプローブ走査もわかる! 南江堂. 東京. 42-63, 78-91, 2016.
- 著書
- Bohgaki M, Koike T. Antiphospholipid Syndrome : clinical manifestations
- G. Tsokos ed. In "Systemic Lupus Erythematosus" basic, applied and clinical aspects; Academic press P 503-508, 2016