

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)

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

平成25年度 総括・分担研究報告書

平成26年3月

研究代表者 **宮坂 信之**

目次

・ **構成員名簿** 1

・ **総括研究報告** 研究代表者 宮坂信之

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 7

(研究代表者) 東京医科歯科大学 名誉教授 宮坂信之

・ **分担研究報告**

【RA 診療ガイドライン作成分科会】 分科会長 山中 寿

1. 関節リウマチ診療ガイドライン作成のための

「患者の治療に対する意識」に関する研究 15

(研究分担者) 名古屋市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学分野 准教授 小嶋 雅代

(研究分担者) 京都大学大学院医学研究科 健康情報学 教授 中山 健夫

(研究協力者) 日本リウマチ友の会 会長 長谷川 三枝子

2. RA 診療ガイドライン作成分科会：平成 25 年度ガイドライン作成経緯に関する報告書 . . 19

(分科会長・研究分担者) 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 山中 寿

3. ガイドラインに係る統計学的研究 25

(研究協力者) 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 鎌谷 直之

(分科会長・研究分担者) 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 山中 寿

【RA 臨床疫学データベース構築分科会】 分科会長 針谷正祥

1. 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) 29

(分科会長・研究分担者) 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 針谷正祥

2. 中・高疾患活動性関節リウマチ患者における「目標達成に向けた治療」に

関する臨床疫学的研究 (T2T 疫学研究) 33

(分科会長・研究分担者) 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 針谷正祥

3. 関節リウマチにおける合併症に関する研究 (COMORA 試験) 38

(分科会長・研究分担者) 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 針谷正祥

- 4 . 大規模保険データベースを用いた関節リウマチの合併症研究 42
（研究協力者）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 酒井良子
（分科会長・研究分担者）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 針谷正祥

【R A 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

- 1 . 関節リウマチ診療拠点病院ネットワークの構築 47
（分科会長・研究分担者）北海道大学 名誉教授 / NTT 東日本札幌病院 院長 小池隆夫
- 2 . 関節エコーによる滑膜病変評価の標準化に関する基礎的検討 50
（研究協力者）千葉大学医学部附属病院アレルギー・膠原病内科 助教 池田 啓
（分科会長・研究分担者）北海道大学 名誉教授 / NTT 東日本札幌病院 院長 小池隆夫
- 3 . 関節超音波検査の画像的寛解判断に関する滑膜血流シグナルの意義 55
（研究協力者）北海道内科リウマチ科病院 院長 谷村一秀
（分科会長・研究分担者）北海道大学 名誉教授 / NTT 東日本札幌病院 院長 小池隆夫
- 4 . 診療拠点病院ネットワーク構築のための関節超音波検査の標準化と普及活動 . . . 58
（研究協力者）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 瀬戸洋平
（分科会長・研究分担者）北海道大学 名誉教授 / NTT 東日本札幌病院 院長 小池隆夫
- 5 . 関節超音波検査を用いた早期関節リウマチの分類(診断)基準(新 Nagasaki criteria)
の有用性の検討 60
（研究協力者）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 川上 純
（分科会長・研究分担者）北海道大学 名誉教授 / NTT 東日本札幌病院 院長 小池隆夫

. 研究成果の刊行に関する一覧表 65

. 論文別刷 91

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)

総括研究報告書

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リウマチ科 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

(研究分担者兼務者は記載省略)

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別紙資料^(注)に示す。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。

(注)別紙資料については、山中分科会の分担研究報告書を参照

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 週間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 週間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、これまでに両側手指 22 関節の超音波検査を施行し、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 [新 Nagasaki criteria : Kawashiri SY, et al. Mod Rheumatol. 2013 Jan;23(1):36-43.] が、今年度は新 Nagasaki criteria の検証を行った。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関連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。

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、彼我の 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かったことが示唆される。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. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
 10. 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]
 11. 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
 12. 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
 13. 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
 14. 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]
 15. 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
 16. 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
 17. 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]
 18. 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
 19. 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]
20. 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]
21. 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]
22. 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]
23. Kojima M, Kojima T, Suzuki S, Takahashi N, Funahashi K, Kato D, Hanabayashi M, Hirabara S, Asai S, Ishiguro N. Alexithymia, Depression, Inflammation and Pain in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res*. 2013, In press.
24. 小嶋雅代,小嶋俊久,難波 大夫, 茂木 七香, 大谷 尚, 高橋 伸典, 加藤 大三, 舟橋 康治, 松原 浩之, 服部 陽介, 石黒 直樹. 関節リウマチ患者は薬物治療の変化をどのように感じているか; フォーカスグループによる質的研究. *中部リウマチ* 2013;43(1):17-20.
25. 小嶋雅代. 周術期患者における死亡率と心血管イベントの発現. *リウマチ科* 2013; 46(4): 471-8.
26. 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
27. 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]
28. 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

29. Fukae J, Isobe M, Kitano A, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Ito T, Mitsuzaki A, Shimizu M, Tanimura K, Matsushita 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
30. Ikeda K, Koike T, Wakefield R, Emery P. Is the glass half full or half empty? Arthritis Rheum, in press
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 2nd metacarpophalangeal joint - Identification of the components which are reliable and influential on the global assessment of the whole joint. Arthritis Rheum. (in press.)
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, in press
33. 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
34. 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. 23(2): 284-96, 2013
35. Fukae J, Tanimura K, Atsumi T, Koike T. Sonographic synovial vascularity of synovitis in rheumatoid arthritis. Rheumatology Sep 13, 2013 (epub ahead of print)
- H. 知的財産権の出願・登録
特になし

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）
分担研究報告書

関節リウマチ診療ガイドライン作成のための「患者の治療に対する意識」に関する研究

研究分担者 小嶋 雅代 名古屋市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学分野 准教授
研究分担者 中山 健夫 京都大学大学院医学研究科 健康情報学 教授
研究協力者 長谷川 三枝子 日本リウマチ友の会 会長
分科会長・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

研究要旨 新ガイドラインに患者の価値観を反映するためのエビデンスを創出することを目的として、公益社団法人日本リウマチ友の会の協力を得て、関節リウマチ患者計2,222名を対象とした郵送アンケート調査と、5名の患者代表を対象としたフォーカスグループインタビューを実施した。アンケート調査の結果、ガイドライン作成 QQ に挙げられた項目はいずれも患者の関心が高く、価値観のばらつきは小さいことが分かった。フォーカスグループによりアンケート調査結果の妥当性が確認された。また患者にとって治療とは好んで受けるものではなく、益と不利益のトレードオフの結果選択するものであり、医師が治療について十分に説明し、患者と話し合うことの重要性が示された。

A. 研究目的

関節リウマチ（RA）の新ガイドラインに患者の価値観を反映するためのエビデンスを創出することを目的として、「RA 患者の治療に対する意識に関する研究」を行った。

EULAR の「Treat to Target (T2T) = 目標達成に向けた治療」の推奨文の第 1 文には、「RA 治療は、患者と RA 医の合意に基づいて行われるべきである」との基本的な考え方が掲げられている。そこで、今回の研究では自記式質問紙を用い、日本の RA 医療の現場において、医師と患者が「どれほど治療目標について話し合っているか」、「現在の医療に満足しているか」を把握することとした。さらに現在の医療に対する要望について、自由に記載できる欄を設け、患者のニーズ、価値観の把握を試みた。また、近年、患者視点を重視した臨床指標の開発などでフォーカスグループの有用性が注目を集めている。本研究でもアンケート調査に加え、ガイドライン作成分科会で重要とされた臨床上のトピックについてフォーカスグループインタビューを行い、推奨度決定のための患者の価値観や好みに関する情報を収集した。

B. 研究方法

公益社団法人日本リウマチ友の会の協力を得て、20-30 代（222 人）の全会員と、全国都道府県別年齢層別に無作為抽出した 40、50、60、70 代会員各 500 人（計 2,222 名）にアンケート用紙を送付した。主な調査内容は、現在の主治医と治療目標について話し合ったことがあるか（「ある」/「説明を受けたことがある」/「どちらもない」の三択）、今受けている医療にどのくらい満足しているか（100 点満点で評価）、主治医、医療に希望すること（自由記載）の 3 点である。

「今受けている医療への満足度」の決定要因を探索するため、「満足度が 81 点以上か否か」を目的変数としたロジスティック回帰分析を行い、各項目について基準となる回答に対する回答毎のオッズ比（OR）を算出した。

「主治医、医療に希望すること」についてはすべての記載内容をコーディングし、コンセプトの抽出とカテゴリー化を行った。ガイドライン作成分科会で重要とされた臨床上のトピックと一致したコンセプト/カテゴリーについては、各治療の受け入れや

すさ、主な要望について注意深く意見を抽出し、ばらつきの程度を大・小で評価した。

フォーカスグループは、5名の日本リウマチ友の会会員を対象に、2013年9月4日に実施した。研究分担者1名（小嶋）がファシリテーターを務め、ガイドライン作成分科会が選んだ臨床上重要なトピックについて、アンケートの分析結果が妥当かどうか、患者個人として抱く思い、期待、不安、治療を選択する上での判断基準など自由に語りあった後、各治療に対する評価を各自ワークシートに書き込むよう依頼し、その場で回収した。フォーカスグループの内容はICレコーダーに音声記録したものをテキスト化し、小規模データの質的分析に適した手法であるSCAT法（大谷尚,感性工学2011;10:155-160）を用いて分析した。

アンケートの自由記載欄およびフォーカスグループの内容の分析は2名の質的研究者が独立して行い、研究分担者1名（小嶋）が確認作業を行った。分析内容の不一致があった場合は3名で協議し決定した。（倫理面への配慮）

全ての研究計画は、名古屋市立大学大学院医学研究科倫理審査委員会の承認を得た後、実施した（受付番号850,860）。アンケート用紙は日本リウマチ友の会事務局より返信用封筒を同封して発送し、無記名で、対象者が自由意思により回答できるよう配慮した。フォーカスグループは個別に調査趣旨を説明し、書面による同意を得て行った。

C. 研究結果

2013年8月12日から9月末日までの間に1484通が返送された（回収率66.8%）。年齢不明3人、80才以上3人を除外し、1470人を解析対象とした。自由記載欄の内容分析はすべての回答を対象とした。アンケート回答者の平均（標準偏差）年齢は57.3（12.9）歳、罹病期間17.9（12.2）年、「今日の全体的なリウマチの具合（Patient Global Assessment, PtGA）」32.6（24.6）、「現在受けている医療への満足度」75.5（18.9）であった。解析対象者のうち男性は5.9%（87人）で、すべての項目において有意な男女差は見られなかった。

<アンケート調査の集計分析結果>

PtGAと医療への満足度の間には有意な負の関連があり（順位相関係数 $= -0.46$, $p < 0.001$ ）、PtGAの値が小さいほど医療への満足度が高い傾向が見られた。

表1に、各項目の回答の割合と、ロジスティック回帰分析の結果を示す。「主治医と治療目標について話し合ったことがある」、「主治医がRA専門医」、「RAの症状が寛解」、「PtGAが10以下」であることは、それぞれ「医療への高い満足度」との独立した強い関連が見られた（ $p < 0.001$ ）。

<アンケート自由記述欄の分析>

返送されたアンケート総数1484通の中で、「主治医、医療に希望すること」に記載があった1277通の内容をコード化し、コンセプトの抽出とカテゴリー化を試みた。これらの中にはガイドライン分科会により臨床上重要として挙げられたトピックが網羅されており、今回のガイドラインの治療トピックが、患者の関心の高い項目であることが確認された。

各治療の受け入れやすさと要望については、生物学的製剤については「著効」を訴える人が「無効」を上回り、また経済的理由や合併症・副作用などのため使用できないが、条件が整えば積極的に使いたいと思っている人が多数を占める状況が確認された。一方、現在使用できる生物学的製剤は注射薬であるため、針を刺すのが嫌だという意見もあり、生物学的製剤が全面的に受け入れられているわけではなかった。

メトトレキサート、ステロイドに関する記載は生物学的製剤に比べると圧倒的に少なく、有用性に関する情報はなかった。薬物療法全般について、患者間の価値観のばらつきは小さく、いずれも患者の多くは「できるだけ薬を使いたくない」という考えを持っており、長期服用による弊害を恐れ、効果と害に対する十分な説明を主治医に求めていた。しかしながら、薬剤の変更に関しては、「患者に選択肢を持たせてほしい」という意見に対し、「治療上の判断は医師主導が良い」と言う患者もあり、また「最新の治療を取り入れてほしい」という意見に対し、「現状

表1. アンケートの回答別「医療への満足度が81点以上」となる見込み(オッズ比)

	人数	%	項目ごとの解析			すべての項目の影響を調整した解析		
			OR	95% 信頼区間	p値	OR	95% 信頼区間	p値
現在の主治医とリウマチの治療目標について話し合ったことがありますか？								
どちらもない	330	22.4	1.00			1.00		
話し合ったことがある	627	42.7	3.56	2.58 - 4.91	<0.001	3.09	2.18 - 4.40	<0.001
説明を受けたことがある	489	33.3	1.97	1.40 - 2.77	<0.001	2.09	1.44 - 3.02	<0.001
未記入	24	1.6	2.38	0.91 - 6.24	0.07	2.55	0.91 - 7.17	0.08
罹病期間								
7.5年未満	367	25.0	1.00			1.00		
7.5年以上17年未満	374	25.4	1.40	1.04 - 1.90	0.03	1.65	1.17 - 2.33	0.01
17年以上26年未満	385	26.2	0.94	0.69 - 1.29	0.71	1.51	1.05 - 2.16	0.03
26年以上、不明	344	23.4	0.92	0.65 - 1.30	0.64	1.39	0.95 - 2.06	0.09
主治医はリウマチ専門医ですか？								
いいえ、不明	192	13.1	1.00			1.00		
はい	1278	86.9	2.27	1.55 - 3.32	<0.001	1.99	1.31 - 3.021	0.001
現在のリウマチの症状は、一年前とくらべてどうですか？								
変わらない	663	45.1	1.00			1.00		
寛解した	82	5.6	9.10	5.12 - 16.2	<0.001	4.79	2.55 - 9.00	<0.001
良くなった	433	29.5	2.04	1.58 - 2.63	<0.001	1.92	1.46 - 2.53	<0.001
悪くなった	283	19.3	0.39	0.27 - 0.57	<0.001	0.50	0.34 - 0.74	<0.001
未記入	9	0.6	2.42	0.48 - 12.1	0.28	2.23	0.41 - 12.01	0.35
今日の全体的なりウマチの具合はどうですか？								
ptGA > 10	1152	78.4	1.00			1.00		
ptGA ≤ 10	318	21.6	4.97	3.79 - 6.51	<0.001	3.26	2.40 - 4.42	<0.001

性・年齢調整ロジスティック回帰分析により算出。解析対象人数1470人。

維持希望/強い薬は不要」と回答する患者もいるなど、価値観のばらつきが見られた。手術治療に関しては、侵襲性があり抵抗感も強いが、経験した患者は確かな効果を実感していた。「変形を治したい/変形が辛い」との訴えが全体で39件あり、整形外科治療のニーズは高いことが確認された。

リハビリ治療に関する要望は全体のサブカテゴリーの中でも件数が多く、患者のニーズに対し十分対応できていない現状が伺われた。特に、内科・整形外科と連携し、発症後早期から術前・術後を含めた継続的なりハビリ治療を求める声が多く聴かれた。診断と治療について、触診してほしい、患者の価値観、生活に合った治療を希望、長期的視野に立った治療方針が知りたいといった要望が多く見られた。合併症および妊娠・出産についてはRA治療との両立が課題であり、よりきめ細やかな情報の提供、他科との連携を求める声が聴かれた。医療経済面について、治療費に関する訴えは群を抜いて多く、特に高額な生物学的製剤に対する公的補助の要望が多かった。その他、生活面について、仕事との両立、患者間の情報交換の場の充実や生きがいを求めた社会参

加への支援を求める声もあった。

<フォーカスグループ>

すべての治療トピックについて、アンケート調査の分析結果が妥当であることが確認された。生物学的製剤の登場は、従来の抗RA薬と違い、効果が実感できる画期的な薬として好意的に受け止められている一方、長期使用に伴う不安は大きく、どのような状態になったら休薬できるのか、寛解基準を明確にしてほしいとの要望が出された。メトトレキサート、ステロイド、その他の薬物療法については、アンケート調査では抽出できなかった有用性が確認され、それぞれの薬剤について、患者が有用性を正しく理解できるよう、十分な説明が必要であることが指摘された。

フォーカスグループの中で、「治療法に対する好み」という表現に対する抵抗感が示された。リハビリを除くすべての治療法において強い副作用もしくは侵襲性があり、「好む」ものではない。納得、共感、賛同、と言った表現が適切ではないか、との提案があった。これに従い、本調査では、治療法に対する

「好み」ではなく、「賛同の程度」を5段階(1:賛同できる~5:賛同できない)で評価することとした。5人の参加者の各治療法の評価の平均は2.0前後であった。リハビリテーションについては全員が一致して「1.0:賛同できる」と評価した。

D. 考察

診療ガイドラインの策定に患者の価値観を反映させることは、現在国際的に必須となっており、ACR、EULARにおいても、複数の患者代表がガイドライン作成委員会に参加している。患者の価値観に関する情報の集約方法として確立されたものはないが、今回のような大規模なアンケート調査およびフォーカスグループから患者のニーズ、価値観を汲み取ろうとする試みは従来にない新しい形と言える。

本調査を通して改めて明らかになった点として、患者にとって治療とは手放して受け入れられるものではなく、メリットとデメリットのトレードオフの結果、選択されるものであるということである。治療の最終的な決定権を患者が持つか、主治医が持つべきかについては価値観のばらつきが見られたが、医師から十分な説明を受け、納得し、合意の上で決めたいとの願いは、多くの患者に共通のものであった。

今回の調査において、主治医と「治療目標について話し合ったことがある」と回答した患者は全体の42.7%であったが、この患者群は、単に説明を聞いたことがある患者群に比べ、医療への満足度が有意に高かった。この背景として、わが国の医療文化においては、患者が医師から「説明を受けること」と「話し合うこと」の間にギャップがあり、その差が満足度の差異を生じる要因の一つとなっている可能性がある。

患者発のエビデンスをガイドラインに収載することにより、リウマチ医に患者の視点を尊重する姿勢を促すと共に、将来に向けてリウマチ医と患者の情報共有の推進が図られることが期待される。本ガイドラインがRA診療の場に浸透することにより、すべてのRA医が担当患者と治療目標について話し合い、両者の合意の下にT2Tが実践されるようになることを強く願う。

E. 結論

アンケートとフォーカスグループは、RA治療に対する患者の価値観に関する情報の収集に有用である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Kojima M, Kojima T, Suzuki S, Takahashi N, Funahashi K, Kato D, Hanabayashi M, Hirabara S, Asai S, Ishiguro N. Alexithymia, Depression, Inflammation and Pain in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2013, In press.

(2) 小嶋雅代, 小嶋俊久, 難波 大夫, 茂木 七香, 大谷 尚, 高橋 伸典, 加藤 大三, 舟橋 康治, 松原 浩之, 服部 陽介, 石黒 直樹. 関節リウマチ患者は薬物治療の変化をどのように感じているか; フォーカスグループによる質的研究. *中部リウマチ* 2013;43(1):17-20.

(3) 小嶋雅代. 周術期患者における死亡率と心血管イベントの発現. *リウマチ科* 2013; 46(4): 471-8.

2. 学会発表

小嶋雅代, 小嶋俊久, 石黒直樹, 荒井健介, 辻村尚子, 藤田ひとみ, 岡京子, 細野晃弘, 鈴木貞夫. 関節リウマチにおける患者自身の全般評価の測定方法に関する検証. 第24回日本疫学会学術総会(2014年1月24日, 仙台).

H. 知的財産権の出願・登録

なし.

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)

分担研究報告書

「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」

RA 診療ガイドライン作成分科会

平成 25 年度ガイドライン作成経緯に関する報告書

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所長

研究要旨

進歩した関節リウマチ治療を日本の日常診療で行うことの支援を目的として診療ガイドラインを新しい GRADE 法を用いて作成した。システマティックレビューに基づくエビデンスの質の評価に加え、患者の価値観や好み、望ましい効果と望ましくない効果のバランス、正味の利益とコスト・資源の利用のバランスも考慮したうえで、患者代表や各分野の専門家をも含むパネル会議を開催して推奨の強さを決定した。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

伊藤 宣	京都大学大学院医学研究科感覚運動系外科学整形外科学・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・副医長
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公衆衛生学分野・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・助教
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学・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
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

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

長谷川三枝子	社団法人日本リウマチ友の会・会長
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

A. 研究目的

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いる。新規治療薬が次々と臨床の現場で用いられるようになり、治療の選択肢は広がった。さらに新しい分類基準や寛解基準も作成されて、治療体系も定まって来たかのように見える。しかしながら、治療の選択肢が広がったことが逆に治療手段の多様化を招き、臨床の現場に少なからぬ混乱を期待していることも否定できない。欧米ではACR, EULARを中心として治療のガイドラインや推奨が多く報告されており、新しい治療環境に対応したインフラの整備が進んでいる。

日本の医療環境は欧米と比して薬剤の種類も保険制度も異なり、我が国独自のガイドラインが必要であることが指摘されている。しかしながら近代的手法を用いて作成された関節リウマチのガイドラインは厚生労働省研究班による2004年のものが最後であり、新しい作成手法を用いたガイドライン策定が望まれていた。

厚生労働省研究班「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)では、RA診療ガイドライン分科会を組織して、2011年度から3年計画で新しい治療体系に対応したガイドライン策定を進めてきた。

本研究班は3年計画で、2013年度は最終年度である。1年目の2011年度は体制の整備とクリニカルクエストの抽出、重要なアウトカムについての合意形成などを行い、ガイドライン作成のインフラを整備した。2年目の2012年度は、クリニカルクエストに対応したエビデンスの抽出と、その質の評価を行った。3年目の2013年度にはGRADEシステムに基づくパネル会議を開催して推奨度を決定し、年度末までに成果物を作成した。

B. 研究方法

本年度は4回の分科会会議(うち2回はパネル会議)を行い、ガイドライン作成を進展させた。特にパネル会議では患者代表も加えて合意形成を行い、各々

の推奨文に対する推奨度を決定した。

C. 研究結果

1. 分科会の開催

第8回分科会:2013年4月6日(火)15:00-17:00

於:ベルサール八重洲

第9回分科会(第1回パネル会議):2013年9

月16日(月)13:00-18:00 於:東京ステーション
コンファレンス

第10回分科会(第2回パネル会議):2013年10

月6日(日)09:00-15:30 於:東京ステーション
コンファレンス

第11回分科会:2013年12月19日(木)16:

00-16:30 於:東京ステーションコンファレン
ス

2. エビデンスの質の評価

GRADEによる診療ガイドライン作成プロセスの基本となるもので、2011年度から各委員が精力的に検討してきた。既定方針通りに既存のCochran Reviewがある場合はそれを評価し、作成年次が古いレビューに関しては、適宜文献検索を追加した。既存のシステムティックレビューがない場合には、文献検索を行って可能な限り新規のシステムティックレビューを行った。これによりエビデンスに基づく各治療の推奨文が作成された。

3. 患者の価値観や好み

小嶋雅代委員が日本リウマチ友の会の協力を得て患者アンケートを行い、さらに患者会のコアメンバーからフォーカスグループを集めて討議し、関節リウマチ診療に対する患者の意見を集めるとともに各治療に対する患者の好みや要望をまとめた(別項参照)。

4. 望ましい効果と望ましくない効果のバランス

日本で市販されている関節リウマチに適応を有する薬剤のすべてについて、販売している製薬会社に協力を求め、開発治験から市販後臨床試験まで、厚生労働省に報告書を提出したすべての臨床試験の概要の提供を受けた。特に有害事象、重篤な有害事象、副作用、重篤な副作用の例数・頻度を調査し、表にまとめてパネル会議の検討資料を作成した。

5. 正味の利益とコスト・資源の利用のバランス

4. の調査において、日本で市販されている関節リウマチに適応を有する薬剤のすべてについて、標準用量で用いた場合の年間薬剤費を算出し、表にまとめてパネル会議の検討資料を作成した。

図 1: GRADE による診療ガイドラインの作成プロセス

GRADEによる診療ガイドラインの作成プロセス



6. パネル会議

2013年10月6日(日)と12月19日(木)の2日間にわたりパネル会議を実施した。

パネル会議では、研究代表者、研究分担者、研究協力者のほか、日本リウマチ友の会の幹部2名も参加し、以下の専門分野を含むことになった。

・臨床医(リウマチ学、内科学、整形外科学)、疫学、生物統計学、医療経済学、患者代表

写真 1: パネル会議の様相



1. 計88のクリニカルクエスチョンについて、山中分科会長より44の推奨文と推奨の強さ(当日追

加分含む)が呈示された。各担当者より概略の説明のうえ協議した結果、38の推奨文に集約された。合併症については、全体で推奨文をまとめ、解説を各項目で記載する方針とした。

2. パネル出席者により、アウトカム全般に対するエビデンスの強さ、益と害のバランス、患者の価値観・好み・負担、益とコスト・資源、推奨への合意について第1回の投票を実施した。推奨への合意が1-5段階の平均4以上の場合には合意が得られたこととし、4未満の項目については再度協議を行った。
3. 注射金製剤、ブシラミン、ミゾリピン、レフルノミド、イグラチモドに関する推奨文は平均4未満となったため、再度協議を行い、レフルノミド、イグラチモドについては推奨文を修正した。これら5項目について、推奨への合意について第2回の投票を実施した。この結果、ミゾリピンについては平均4未満(2.8)となったため推奨文を削除、他の4項目については4以上となったため推奨文を採用した。
4. パネル会議の結果、作成された推奨文と推奨の強さを表1に示す。同意度は5点を満点とした投票者の平均値であり、標準偏差(SD)と共に記載した。上記の削除された項目は記載していない。

4. 今後の予定

以下の工程で作業を進める方針となった。

1. 研究代表者(宮坂)、分科会長(山中)を中心に総論を作成する。積み残し事項についても総論で確認する。
2. 医療経済学的内容、患者の視点の記載も充実させる。
3. 日本リウマチ学会理事会で承認を得たうえ、学会ホームページ上でパブリックコメントを募る。
4. 最終的には出版の準備を進める。

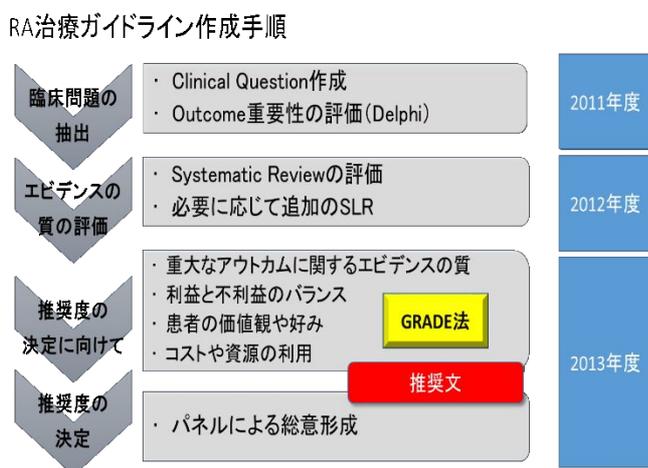
D. 考察

関節リウマチの治療方針として、日本の日常診療で利用できるガイドラインを、新たに開発された GRADE 法に基づいて作成することができた。

本ガイドラインはエビデンスの質と推奨の強さを分離する GRADE recommendation に基づいて作成したが、本方法はまだ開発されたばかりで、他の医学領域においても試行過程である。特に本ガイドラインのような多くのクリニカルクエスチョンを設定して実施した前例はなく、その経緯が注目されていた。本ガイドライン作成に当たっては作業量も多く、実施に困難をきたしたが、研究分担者の多大な努力と貢献により着実に進行し、本年度は患者代表を含むパネル会議を開催して総意形成を得ることに成功した。従来のガイドラインは臨床研究のエビデンスのみに基づいて作成されていたのに対し、本ガイドラインは患者の価値観や好み、望ましい効果と望ましくない効果のバランス、正味の利益とコスト・資源の利用のバランスも考慮したうえで推奨度が決定されたことが画期的であり、まさに日常診療に即応しうるガイドラインであると考えられる。

今後、パブリックコメントや利益相反マネージメント、日本医療機能評価機構 Minds にての公開など、現在のガイドラインづくりに求められる要件も整備したうえで出版する。

図 2：ガイドライン作成分科会の経緯



E. 結論

現在の医療環境を反映した新しい診療ガイドラインを、新しい GRADE 法を用いて作成した。エビデンスの質、患者の価値観や好み、望ましい効果と望ましくない効果のバランス、正味の利益とコスト・資源の利用のバランスも考慮したうえで推奨度が決定されたことが画期的である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 山中寿:いま求められる日本初の RA 診療ガイドライン作成に向けて: RA 診療ガイドライン作成の方針と経緯 第 57 回日本関節リウマチ学会総会・学術集会(2013年4月20日、京都)
2. 川人豊:いま求められる日本初の RA 診療ガイドライン作成に向けて:薬物療法(1)Non-Bio DMARDs 第 57 回日本関節リウマチ学会総会・学術集会(2013年4月20日、京都)
3. 岸本暢将:いま求められる日本初の RA 診療ガイドライン作成に向けて:薬物療法(2)Biologics 第 57 回日本関節リウマチ学会総会・学術集会(2013年4月20日、京都)
4. 松下功:いま求められる日本初の RA 診療ガイドライン作成に向けて:手術療法 第 57 回日本関節リウマチ学会総会・学術集会(2013年4月20日、京都)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

表1：パネル会議の結果集計（1）

CO#	カテゴリー	C Q	推奨文最終案	推奨の強さ	同意度(5点満点)平均	SD	
1	MTX-1	MTX以外のDMARDs不応性の関節リウマチ患者で、MTX投与は投与しなかった患者に比較して疾患活動性を抑制するの	MTX以外のDMARDs不応RA患者にはMTXの投与を推奨する。	強い	5.00	0.00	
2	MTX-2	関節リウマチ患者にMTX投与は投与しなかった例に比較して骨関節破壊は抑制する					
3	MTX-3	DMARDs不投与、MTX以外のDMARDs不応性患者の関節リウマチ患者においてMTX単独療法は、MTX+MTX以外のDMARDとの併用療法に比較して、効果と副作用の両方から見て、効果と副作用の有効性が高いか		弱い	4.17	0.71	
4	MTX-4	MTX不応性関節リウマチ患者において、MTX単独療法は、他のDMARDとの追加併用療法と比較して、効果と副作用の有効性が高いか					
5	MTX-5	関節リウマチ患者で、MTX1回投与は複数回投与と比較して有用性が高いか		MTX投与時には薬物併用を推奨する。	弱い	4.89	0.47
6	MTX-6	関節リウマチ患者で、MTX内服時の薬物と活性型薬物の投与はMTXの副作用を減弱させるか					
7	MTX-7	関節リウマチ患者で、MTX内服時の薬物と活性型薬物の投与は、MTXの治療効果を減弱させるか					
8	MTX-8	周術期にMTXの休薬は必要か？					
9	DMARD-1	関節リウマチに対して、金製剤使用は、非使用に比べて、有用か？	RA患者の治療選択肢として注射金製剤投与を推奨する。	弱い	4.26	0.45	
10	DMARD-2	関節リウマチに対して、シラリジン投与は、非投与に比べて、有用か？	RA患者の疾患活動性改善を目的としてのシラリジン投与を推奨する。	弱い	4.21	0.54	
11	DMARD-3	関節リウマチに対して、サリソルフアリジン投与は、非投与に比べて、有用か？	RA患者の疾患活動性改善を目的としてのサリソルフアリジン投与を推奨する。	強い	4.50	0.62	
12	DMARD-4	関節リウマチに対して、サリソルフアリジン投与は、非投与に比べて、有用か？	RA患者の疾患活動性改善を目的としてのサリソルフアリジン投与を推奨する。ただし日本人における副作用発現のリスクを十分に勘案し、慎重に投与する。	強い	4.50	0.62	
13	DMARD-5	関節リウマチに対して、トルリシド投与は、非投与に比べて、有用か？	RA患者の疾患活動性改善を目的としてのトルリシド投与を推奨する。	弱い	4.26	0.56	
14	DMARD-6	関節リウマチに対して、タクロリムス投与は、非投与に比べて、有用か？	RA患者の疾患活動性改善を目的としてのタクロリムス投与を推奨する。	弱い	4.18	0.64	
15	DMARD-7	関節リウマチに対して、イクラチモド投与は、非投与に比べて、有用か？	RA患者の疾患活動性改善を目的としてのイクラチモド投与を推奨する。ただし長期安全性は確認されていない。	弱い	4.00	0.58	
16	NSAID-1	関節リウマチに対して、NSAIDs投与は、非投与に比べて、有用か？	臨床症状改善を目的としてのNSAID投与を推奨する。	強い	4.83	0.38	
17	ステロイド-1	RA患者にステロイド全身投与は有効かつ安全か	低用量ステロイドの全身投与は有害事象の発現リスクを検討したうえで投与を推奨する。	強い	4.56	0.51	

表2：パネル会議の結果集計（2）

CO#	カテゴリー	C Q	推奨文最終案	推奨の強さ	同意度(5点満点)平均	SD				
18	バイオ-1	インフリキシマブは関節リウマチの疾患活動性抑制に有効か	疾患活動性を有するRA患者に対してインフリキシマブ投与を推奨する。ただし個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を決めるべきである。	強い	4.95	0.23				
19	バイオ-2	インフリキシマブは関節リウマチの関節破壊抑制に有効か								
20	バイオ-3	インフリキシマブは関節リウマチの機能障害抑制に有効か								
21	バイオ-4	インフリキシマブは関節リウマチ患者に使用した際、有害事象による薬剤中止を増加させるか								
22	バイオ-5	インフリキシマブは関節リウマチ患者に使用した際、重篤な有害事象を増加させるか								
23	バイオ-6	インフリキシマブは関節リウマチ患者に使用した際、感染症を増加させるか								
24	バイオ-7	インフリキシマブは関節リウマチ患者に使用した際、死亡を増加させるか								
25	バイオ-8	エタネルセプトは関節リウマチの疾患活動性抑制に有効か								
26	バイオ-9	エタネルセプトは関節リウマチの関節破壊抑制に有効か								
27	バイオ-10	エタネルセプトは関節リウマチの機能障害抑制に有効か								
28	バイオ-11	エタネルセプトは関節リウマチ患者に使用した際、有害事象および薬剤中止を増加させるか								
29	バイオ-12	エタネルセプトは関節リウマチ患者に使用した際、重篤な有害事象を増加させるか								
30	バイオ-13	エタネルセプトは関節リウマチ患者に使用した際、重篤な感染症を増加させるか								
31	バイオ-14	エタネルセプトは関節リウマチ患者に使用した際、死亡を増加させるか								
32	バイオ-15	アダリムマブは関節リウマチの疾患活動性抑制に有効か	疾患活動性を有するRA患者に対してアダリムマブ投与を推奨する。ただし個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を決めるべきである。	強い	4.95	0.23				
33	バイオ-16	アダリムマブは関節リウマチの関節破壊抑制に有効か								
34	バイオ-17	アダリムマブは関節リウマチの機能障害抑制に有効か								
35	バイオ-18	アダリムマブは関節リウマチ患者に使用した際、有害事象による薬剤中止を増加させるか								
36	バイオ-19	アダリムマブは関節リウマチ患者に使用した際、重篤な有害事象を増加させるか								
37	バイオ-20	アダリムマブは関節リウマチ患者に使用した際、感染症を増加させるか								
38	バイオ-21	アダリムマブは関節リウマチ患者に使用した際、死亡を増加させるか								
39	バイオ-22	ゴリムマブは関節リウマチの疾患活動性抑制に有効か								
40	バイオ-23	ゴリムマブは関節リウマチの関節破壊抑制に有効か								
41	バイオ-24	ゴリムマブは関節リウマチの機能障害抑制に有効か								
42	バイオ-25	ゴリムマブは関節リウマチ患者に使用した際、有害事象による薬剤中止を増加させるか								
43	バイオ-26	ゴリムマブは関節リウマチ患者に使用した際、重篤な有害事象を増加させるか								
44	バイオ-27	ゴリムマブは関節リウマチ患者に使用した際、感染症を増加させるか								
45	バイオ-28	ゴリムマブは関節リウマチ患者に使用した際、死亡を増加させるか								
46	バイオ-29	セルトリズマブは関節リウマチの疾患活動性抑制に有効か	疾患活動性を有するRA患者に対してセルトリズマブ投与を推奨する。ただし個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を決めるべきである。	強い	4.79	0.54				
47	バイオ-30	セルトリズマブは関節リウマチの関節破壊抑制に有効か								
48	バイオ-31	セルトリズマブは関節リウマチの機能障害抑制に有効か								
49	バイオ-32	セルトリズマブは関節リウマチ患者に使用した際、有害事象および薬剤中止を増加させるか								
50	バイオ-33	セルトリズマブは関節リウマチ患者に使用した際、重篤な有害事象を増加させるか								
51	バイオ-34	セルトリズマブは関節リウマチ患者に使用した際、重篤な感染症を増加させるか								
52	バイオ-35	セルトリズマブは関節リウマチ患者に使用した際、死亡を増加させるか								
53	バイオ-36	トシリズマブは関節リウマチの疾患活動性抑制に有効か								
54	バイオ-37	トシリズマブは関節リウマチの関節破壊抑制に有効か								
55	バイオ-38	トシリズマブは関節リウマチの機能障害抑制に有効か								
56	バイオ-39	トシリズマブは関節リウマチ患者に使用した際、有害事象および薬剤中止を増加させるか								
57	バイオ-40	トシリズマブは関節リウマチ患者に使用した際、重篤な有害事象を増加させるか								
58	バイオ-41	トシリズマブは関節リウマチ患者に使用した際、重篤な感染症を増加させるか								
59	バイオ-42	トシリズマブは関節リウマチ患者に使用した際、死亡を増加させるか								
60	バイオ-43	アバタセプトは関節リウマチの疾患活動性抑制に有効か	疾患活動性を有するRA患者に対してアバタセプト投与を推奨する。ただし個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を決めるべきである。	強い	4.94	0.24				
61	バイオ-44	アバタセプトは関節リウマチの関節破壊抑制に有効か								
62	バイオ-45	アバタセプトは関節リウマチの機能障害抑制に有効か								
63	バイオ-46	アバタセプトは関節リウマチ患者に使用した際、有害事象および薬剤中止を増加させるか								
64	バイオ-47	アバタセプトは関節リウマチ患者に使用した際、重篤な有害事象を増加させるか								
65	バイオ-48	アバタセプトは関節リウマチ患者に使用した際、重篤な感染症を増加させるか								
66	バイオ-49	アバタセプトは関節リウマチ患者に使用した際、死亡を増加させるか								
67	バイオ-50	周術期に生物学的製剤の休薬は必要か？					周術期には生物学的製剤の休薬を推奨する。	弱い	4.59	0.51

表3：パネル会議の結果集計（3）

CQ#	カテゴリー	C Q	推奨文最終案	推奨の強さ	同意度(5点満点)平均	SD
68	手術-1	RAの股関節障害に対するセメントレス人工股関節置換術は、セメント人工股関節置換術よりも劣っているか？	RA患者の股関節障害に対するセメント、セメントレス人工股関節置換術を推奨する。	弱い	4.42	0.69
69	手術-2	RAの肩関節障害に対する人工肩関節置換術は、上腕骨骨頭置換術よりも優れているか？	RA患者の肩関節障害に対する人工肩関節置換術、上腕骨骨頭置換術ともに推奨する。	弱い	4.39	0.61
70	手術-3	生物学的製剤投与は、RA患者の整形外科手術においてSSIを増やすか	生物学的製剤使用下における整形外科手術ではSSIに注意することを推奨する。	弱い	4.74	0.45
71	手術-4	生物学的製剤投与は、RA患者の整形外科手術において創傷治癒遅延を増やすか	生物学的製剤使用下における整形外科手術では創傷治癒遅延に注意することを推奨する。	弱い	4.74	0.45
72	手術-5	人工足関節置換術はRA治療において有用か	RA患者の足関節障害に対する人工足関節置換術を推奨する。	弱い	4.33	0.77
73	手術-6	人工股関節置換術はRA治療において有用か	RA患者の股関節障害に対する人工股関節置換術は推奨する。	強い	4.79	0.42
74	手術-7	人工膝関節置換術はRA治療において有用か	RA患者に対する人工膝関節置換術は推奨する。	強い	4.84	0.37
75	手術-8	人工肩関節置換術はRA治療において有用か	RA患者に対する肩関節形成術は除痛効果がすぐれており、推奨する。	弱い	4.42	0.69
88	手術-9	人工足関節置換術はRA治療において足関節固定術より有用か	RA患者の足関節障害に対する人工足関節置換術、関節固定術はいずれも推奨する。	弱い	4.21	0.80
89	手術-10	人工肘関節置換術はRA治療において有用か	RA患者の肘関節障害に対する人工肘関節置換術を推奨する。	弱い	4.14	0.86

表4：パネル会議の結果集計（4）

CQ#	カテゴリー	C Q	推奨文最終案	推奨の強さ	同意度(5点満点)平均	SD
76	リハビリ-1	運動療法は関節リウマチ治療において有用か	RA患者に対する運動療法を推奨する。	強い	4.95	0.23
77	リハビリ-2	患者教育は関節リウマチ治療において有用か	RA患者に対する患者指導を推奨する。	強い	4.95	0.23
78	リハビリ-3	作業療法は関節リウマチ患者の身体機能改善に有用か。	RA患者に対する作業療法を推奨する。	弱い	4.94	0.24
79	リハビリ-4	関節注射は関節リウマチの治療に有用か	十分な薬物療法のため、炎症が残存した関節への一時的なステロイド関節注射は推奨する。	弱い	4.56	0.62
CQ#	カテゴリー	C Q	推奨文最終案	推奨の強さ	同意度(5点満点)平均	SD
80	合併症-1	呼吸器合併症を有するRA患者にDMARDおよび生物学的製剤は有効かつ安全か	合併症を有するRA患者に対するDMARDや生物学的製剤の投与は、リスクとベネフィットを考慮することを推奨する。	強い	4.72	0.46
81	合併症-2	循環器疾患、冠動脈疾患を有するRA患者にDMARD、生物学的製剤は有効かつ安全か				
82	合併症-3	腎機能障害を有するRA患者にDMARD、生物学的製剤は有効かつ安全か				
83	合併症-4	肝機能障害を合併したRA患者にDMARD、生物学的製剤の投与は有効かつ安全か				
84	合併症-5	糖尿病合併RA患者にDMARD、生物学的製剤は有効かつ安全か				
85	合併症-6	自己免疫疾患合併または自己抗体陽性RA患者にDMARD、生物学的製剤は有効かつ安全か				
86	合併症-7	妊娠中のRA患者にDMARD、生物学的製剤の投与は有効かつ安全性か				
87	合併症-8	授乳中のRA患者にDMARD、生物学的製剤は有効かつ乳児に安全に使用可能か				

ガイドラインに関する統計学的研究

研究分担者 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
分科会長・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

研究要旨：日本と英米の様々な統計学に関する教科書の比較、および多くの方面の日本人、外国人との対話により日本人と欧米人、特に英米人との不確実性と多様性に関する認識の枠組みの違いが明らかになった。それは3つに集約され、それぞれ言語に反映されている。1. 集合と要素の区別の問題、2. 任意の要素と特定の要素(変数と値)の区別の問題、3. 質的对象と量的対象の区別の問題、である。これらの点を知り教育を進めれば、日本においても疫学や統計学の重要性が理解され、ガイドラインも有効に用いられる事が示唆される。

A. 研究目的

ガイドラインの作成、解釈などには統計学的考察が欠かせないが、日本社会は統計学的考察が弱いと言われる。その理由は不確実性と多様性を認識する枠組みの不足によると考えられる。本研究の目的はその理由を明らかにし、解決法を提案することである。上記の問題はガイドラインの作成、医師による解釈と説明、患者や家族の解釈など様々な場面に係る。

B. 研究方法

英米、更に日本の確率論、統計学、生物学の解説書、教科書などを精査する。欧米、更に、日本の確率論、統計学、疫学、言語学、医学、精神医学、心理学、数学などさまざまな分野の専門家との対話により問題を抽出し、仮説を構築し、それを検証する。

(倫理面への配慮)

厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」など、様々な倫理指針、ガイドライン等を遵守する。

C. 研究結果

日本と英米の様々な統計学に関する教科書の比較により、欧米の教科書ではコルモゴロフの公理的確率論を前面に出して説明を行っているが、日本の教

科書の手法は様々であることがわかった。例えば、コルモゴロフによる確率論では標本空間 (sample space) が一つの試行の全ての結果の集合として定義されるが、日本の教科書では事象を分割して、それ以上に分割できなくなった物を根源事象と言う、と説明している。

また、日本人と欧米人（特に英米人）の間で、認識する対象物の捉え方に違いがある事が示唆された。それを3つに分類すると、1. 集合と要素の区別の問題、2. 任意の要素と特定の要素(変数と値)の区別の問題、3. 質的对象と量的対象の区別の問題、である。その3つのいずれの場合も、日本社会では区別が明瞭ではなく、英米人では、特に知的な人々の間では明確である。

それは、言語に反映されている。上記の1の問題は、複数と単数の違い、2の問題は、不定冠詞と定冠詞のちがひ、3の問題は可算名詞と不可算名詞の違いである。

例を取ると、「敵が来る」という情報を伝える場合、英語では「An enemy comes.」か「Enemies come.」のどちらかを選択する必要がある。また、英語には集合名詞 (collective noun) が存在し、集合を認識対象とする事が可能である。また、本 (book) の場合、英語では「A copy of the book」という言い方

をしばしば用いるが、この場合、copy は要素、book は集合、あるいは集合のラベルと考える事ができる。Book は単に「モノ」というより、内容である「情報」であり、copy の集合である。集合と要素の区別は、不確実性と多様性を理解する上で不可欠の概念である。

また、a copy of the book という場合と、the copy of the book では意味が異なる。A copy は集合である copies の「任意」の一つであるが、the copy は「特定の」一つである。これは「変数と値」の概念と同等である。変数と値の区別は不確実性と多様性を理解する上で不可欠の概念である。

また、日本語では、「水」も「りんご」もモノであり本質的な違いは無いが、英語では water と apple には、可算か不可算かの大きな違いがある。これは、変数が連続か離散かの違いに関係しており、不確実性と多様性を理解する上で不可欠の概念である。

コルモゴロフの確率論では、一つの試行、一つの結果、全結果の集合である標本空間、標本空間の部分集合である出来事、出来事の集合である 集合体、集合体から $[0,1]$ への写像である確率関数、標本空間、集合体、確率関数を結合した確率空間が定義される。これらの構造を理解する上で、集合と要素、変数と値、質と量、を区別する事は肝要である。

日本語に集合と要素、変数と値、質と量を区別し認識する概念が乏しい事を英米の統計学者、遺伝学者に説明したところ、それは重要な発見であると言う意見であった。それらの概念なしに確率論、統計学、遺伝統計学の理解は困難ではないかと言う意見が多く聞かれた。

以上の点を、実例を示して説明する方法により、不確実性と多様性を理解できるようになり、疫学研究の実施、結果の解釈、疫学研究の理解、ガイドライン作成、ガイドラインを用いた説明、説明の理解がより深まると考えられる。

D. 考察

以上述べた 3 つの点を、項目を挙げ、言語の比較

を行いながら実例を挙げて説明する事により、中等教育、高等教育、社会教育における不確実性と多様性の理解が深まると期待される。

日本社会はこれまで、存在が確実である「モノ」を認識対象としてきた。モノではない「情報」について、認識が深いとは言えない。そのため、先進国では中心になっている情報産業や健康産業の発達が妨げられており、医療において効率的な発展が妨げられている。

モノを対象とした製造業と違い、人間を対象とした情報産業や医療では不確実性と多様性が顕著である。従って、予測には確率の概念が必要である。しかし、確率は「集合の関数」であり、集合の概念なしに理解する事は困難である。また、個人の未来予測のためには集合の中の任意の要素である変数の概念なしに、確率的予測の概念を理解する事はできない。更には、疾患などの質的对象物と、重症度などの量的対象物を区別する必要がある。

これらの概念は、実はガイドラインを作成し、理解する上で不可欠の概念である。

E. 結論

日本社会が統計学的データを理解するためには、1. 集合と要素の区別の問題、2. 任意の要素と特定の要素(変数と値)の区別の問題、3. 質的对象と量的対象の区別の問題、を理解する必要がある。

F. 健康危険情報

無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

・鎌谷直之 確率を真に理解するには BIO Clinica 28, 13, 2013

2. 学会発表

・鎌谷直之、「膨大なゲノム情報の利活用に必要な遺伝と多様性の統合」第 58 回日本人類遺伝学

会、2013年11月20-23日、仙台

H. 知的財産権の出願・登録

なし

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）
分担研究報告書

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）

分科会長・研究分担者 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
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
研究分担者 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
研究分担者 金子 祐子 慶応義塾大学医学部リウマチ内科 助教
研究分担者 松井 利浩 国立病院機構相模原病院リウマチ科 医長

研究要旨 近年報告された多くの臨床的なエビデンスから、関節リウマチ(RA)の早期治療の重要性が認識されているが、具体的な治療アルゴリズムを構築するための日本人 RA 患者におけるデータは不足している。そこで本研究では、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して検討するランダム化群間並行比較試験を実施した。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。

A. 研究目的

米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会の関節リウマチ(RA)新分類基準の導入により、RA の早期診断が可能となった。また、2011 年 2 月からメトトレキサート(MTX)の承認用量上限が 16mg/週まで引き上げられた。多くの臨床的なエビデンスから十分量の MTX による早期治療の重要性が認識されているが、具体的な治療アルゴリズムを構築するための日本人 RA 患者におけるデータは不足している。そこで本研究では、我が国の早期活動性 RA 患者を対象に 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し、治療アルゴリズムを構築するためのエビデンスを確立することを目的とした。

B. 研究方法

本研究は、“MTX による強化治療群”と“従来治療群”への動的割り付けを行う多施設共同ランダム化群間並行比較オープン試験である。東京医科歯科大学薬害監視学講座に研究本部を設置し、計 24 施設(表 1)にて平成 24 年 5 月より実施中である。昨年度報告書に記載した例数設計に基づき、各群 120 症例、計 240

症例を目標に設定した。本研究の患者選択基準は、以下のとおりである。関節炎症状発現から2年以内の米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会新分類基準を満たす早期 RA 患者、Simplified Disease Activity Index (SDAI)>11、成人(20歳以上、70歳以下)かつ研究参加の文書同意が得られる患者、

生物学的製剤・MTX およびタクロリムスの使用歴がない患者、MTX 使用可能、登録前4週間以内に新たな疾患修飾性抗リウマチ薬を開始されていない患者、登録前4週間以内に副腎皮質ステロイドの静脈内投与・関節内投与を受けていない患者、RAによる(主治医判断)腫脹関節数4以上(66関節評価)、圧痛関節数4以上(68関節評価)の患者、つぎのいずれか1項目以上を満たす患者、(i)施設の検査でリウマトイド因子または抗CCP抗体陽性、(ii)レントゲン上RAに典型的な骨びらんの存在、(iii)CRP 0.8 mg/dL以上(登録時または登録前14日以内)、MTXの積極的な増量が安全に実施できるように配慮し、除外基準を定めた。

上記選択基準を満たす患者に対し倫理審査委員会で承認された同意説明文書を用いて文書同意取得後に登録時データとして患者背景等のデータを収集しweb上にて症例登録を行う。その際に血清CRP値を層別因子として“MTXを中心とする計画的強化治療群”および“通常治療群”にランダムに割り付けられる。担当医師は割り付け群の治療計画に従って24週間治療を行い、その後72週までの間は医師の判断により治療を行う。この間、来院日毎にRAに関するデータを収集し、EDCシステムに入力を行う。データが集まり次第、本部で解析を行う予定である。

主要評価項目は、24週の臨床的寛解達成率(SDAI, Boolean index)、副次的評価項目は、48, 72週の臨床的寛解達成率、24, 48, 72週の低疾患活動性達成率(SDAI)などの臨床的指標、24, 48, 72週のvdH-modified Total Sharp Score等の画像的指標、24, 48, 72週のEuroQol-5-Dimension(EQ-5D)、Health Assessment Questionnaire(HAQ)等の身体機能的指標、両群の安全性、臨床的寛解、機能的寛解、身体

機能の正常化に寄与する因子等である。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言(2008年改訂)および、「臨床研究(平成20年一部改正)に関する倫理指針」を遵守して実施中である。

C. 研究結果

平成24年5月より登録を開始した。平成26年1月現在、各施設より計114例のRA患者が登録されており、強化治療群57例、通常治療群57例に割り付けられている。平成25年10月31日時点で全ての患者背景情報が入力・固定されている計77症例[男17例:女60例;年齢52.7 +/- 12.6(平均 +/- SD)]について登録時の背景を以下にまとめた。平均RA罹患期間は3.4ヵ月 +/- 2.7ヵ月、Steinbrockerによる機能分類、Classが31例(40%)、Classが45例(58%)、Classが1例(1.3%)、病期分類ではStageが59例(77%)、が18例(23%)であった。登録時の疾患活動性は、Disease Activity Score 28-CRP(DAS28-CRP)4.6 +/- 1.1、DAS28-ESR5.3 +/- 1.1、SDAI27.5 +/- 12.8であった。登録時のHAQ、EQ-5D効用値はそれぞれ0.85 +/- 0.71、0.65 +/- 0.14であった。これらの患者背景について、強化治療群36例と通常治療群41例の比較を表2にまとめる。両群ともに、いずれの項目も有意差はみられなかった。

次に、平成25年10月31日時点で24週間までのデータ入力が完了している44例(強化治療群:21例、通常治療群:23例)について、強化治療の実施状況、疾患活動性の推移、有害事象の発現について検討した。強化治療群21例中、MTX不耐であった患者はいなかった。8週までにMTX目標到達量である0.25mg/週に到達した症例は20/21例(95.2%)であり、MTX最大到達量に達した症例は17/21例(81.0%)であった。最大投与量未到達であった症例は4例であり、未到達理由は、肝障害:3例、嘔気:1例であった。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週時点での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、有意差はなかった。いずれの群も肝障害が最も多い有害事象であった(強化治療群：5件、通常治療群：7件)。

今後、平成26年3月31日までに登録された全患者を対象に、0週から24週までのデータを用いた解析(平成26年10月頃)および24週から72週のデータを用いた解析(平成27年10月頃)を行う予定である。

D. 考察

本研究の患者背景は、平均罹患期間4.9ヵ月と早期で、平均DAS28(CRP)4.7、DAS28(ESR)5.3、SDAI27.5という疾患活動性の高い母集団である。現在、24週後までのデータの解析ができた症例は77例とまだ少ないが、12週時点ではMTX強化治療群でより高いSDAI寛解率が示されている。現時点ではまだ解析対象となる症例数が少なく、24週後以降の疾患活動性、単純X線写真における骨破壊の進行の有無についての両群の比較検討については、今後検討する予定である。MTXの急速増量法の有用性に関する直接的なエビデンスは海外でも少なく、CAMERA研究でMTXを中心とした集中的治療の有用性が報告されているに過ぎない。我が国における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共に、国際的にも貴重なデータとなる。今後、早期RA患者の臨床データベース構築とRA診療ガイドラインへの新たな国内エビデンスの提供などへの貢献が期待できる。

E. 結論

我が国の早期活動性RA患者を対象に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して検討するランダム化群間並

行比較試験を平成24年5月から開始し、現在114症例が収集できた。引き続き患者登録とデータ収集を進め、平成27年度までに我が国における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を提供する。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) 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

(2) 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]

2. 学会発表

(1) Sakai R, Cho SK, Harigai M, et al. The benefit-risk balance of treatment with tumor necrosis factor inhibitors has been improved with the change of time: a report from the REAL database. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) 2013. Madrid, Spain.

(2) 山崎隼人、酒井良子、小池竜司、田中みち、南木敏宏、渡部香織、宮坂信之、針谷正祥 膠原病における免疫抑制療法下の肺感染症に関する前向き研究(PREVENT 研究) 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会2013.京都

H. 知的財産権の出願・登録

特記事項なし

表1 参加施設一覧

代表者氏名	所属機関名
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
金子 祐子	慶應義塾大学医学部リウマチ内科
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
松井 利浩	国立病院機構相模原病院リウマチ科
渥美 達也	北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野
伊藤 聡	新潟県立リウマチセンターリウマチ科
猪尾 昌之	宇多津浜クリニック
岩橋 充啓	東広島記念病院リウマチ膠原病センター
太田 修二	おあしす内科リウマチ科クリニック
奥田 恭章	道後温泉病院リウマチセンター内科
金子 佳代子	草加市立病院膠原病内科
齋藤 和義	産業医科大学医学部第1内科学講座
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
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
田村 直人	順天堂大学医学部膠原病内科
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
長坂 恵治	青梅市立総合病院リウマチ・膠原病科
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
萩山 裕之	横浜市立みなと赤十字病院リウマチ科
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
日高 利彦	宮崎市民の森病院膠原病・リウマチセンター
平田 真哉	熊本大学医学部付属病院血液内科・膠原病内科・感染免疫診療部
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
吉見 竜介	横浜市立大学医学部免疫・血液・呼吸器内科

表2 登録時の疾患活動性

(平成25年10月31日時点で全ての患者背景情報が入力・固定されている77症例)

項目	強化治療群 (N=36)	通常治療群 (N=41)
年齢(歳)	52.8±12.2	51.7±12.8
女性、%	73.2	87.3
罹病期間(月)	3.6±2.8	3.2±2.6
BMI	22.3±3.4	22.3±2.6
喫煙歴、%	41.7	41.5
既往歴有、%	36.1	31.7
合併症有、%	44.4	41.5
リウマトイド因子陽性、%	80.6	70.7
抗CCP抗体陽性、%	80.6	73.2
DMARDs投与歴有、%	14.3	8.3
PSL投与歴有、%	0	16.7
NSAIDs投与歴有、%	85.7	58.3
SJC66, 個	9.2±6.0	10.7±6.5
SJC28, 個	7.3±4.6	7.9±5.4
TJC66, 個	10.1±4.9	12.2±8.5
TJC28, 個	7.5±4.1	8.3±5.8
MDGA (0-100mm)	54.4±23.7	53.7±26.7
PGA (0-100mm)	45.1±29.4	50.5±26.2
疼痛VAS (0-100mm)	49.6±28.5	56.9±25.5
疲労度VAS	45.5±29.3	49.7±30.6
CRP, mg/dl	1.6±1.9	2.0±2.9
ESR, mm/hr	46.2±33.3	43.0±29.7
MMP-3, ng/ml	214±254	170±228
DAS28CRP	4.55±0.87	4.71±1.21
DAS28ESR	5.28±1.00	5.40±1.27
SDAI	26.3±10.0	28.6±14.8
HAQ	0.95±0.71	0.78±0.71
EQ5D	0.666±0.148	0.636±0.130

BMI, body mass index; CCP, cyclic citrullinated peptide; DMARDs, disease modifying antirheumatic drugs; PSL, prednisolone; NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drug; SJC, swollen joint count; TJC, tender joint count; MDGA, physician global assessment; PGA, patient global assessment; VAS, visual analogue scale; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; MMP-3, matrix metalloproteinase 3; DAS, disease activity score; SDAI, simplified disease activity index; HAQ, Health Assessment Questionnaire; EQ5D, EuroQol-5-Dimension

中・高疾患活動性関節リウマチ患者における「目標達成に向けた治療」
に関する臨床疫学的研究(T2T 疫学研究)

分科会長・研究分担者	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
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
研究分担者	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
研究分担者	金子 祐子	慶応義塾大学医学部リウマチ内科 助教
研究分担者	松井 利浩	国立病院機構相模原病院リウマチ科 医長

研究要旨 生物学的製剤の導入と各種の臨床試験結果から、疾患修飾性抗リウマチ薬（DMARD）の早期開始による速やかな寛解導入と、それを維持する治療戦略（「目標達成に向けた治療」：treat-to-target、T2T）の重要性が認識されている。本研究は、中・高疾患活動性の RA 患者を対象に T2T に基づく治療を行い、寛解または低疾患活動性導入とその維持が、関節構造変化および身体機能に与える影響を同定することを主目的とし、また寛解、低疾患活動性の日常臨床における達成率、T2T の実施率、阻害要因を明らかにすること等を副次的目的としたコホート研究である。多施設共同研究として計 24 施設で実施中である。登録基準は、米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会による新分類基準を満たす中等度疾患活動性以上の RA 患者のうち、生物学的製剤を未使用かつ、登録時に DMARD を開始・変更・追加する患者もしくは生物学的製剤を開始する患者である。平成 25 年 6 月末で登録を終了し、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。

A. 研究目的

関節リウマチ（RA）による関節破壊の進行は、日常生活動作および生活の質の低下や社会的経済的損失にもつながるため、近年では早期診断、早期治療によって疾患活動性を速やかにコントロールすることの重要性が強調されている。生物学的製剤の導入と各種の臨床試験結果から、疾患修飾性抗リウマチ薬の早期開始により RA の疾患活動性を可及的速やかに消失させ（寛解導入）、それを維持する治療戦略（「目標達成に向けた治療」：treat-to-target、T2T）

の重要性が認識され、世界的なコンセンサスとなっている。しかしながら我が国には、T2T のリコメンデーションの裏付けとなる十分なエビデンスは存在しない。そこで、RA 臨床疫学データベース構築分科会では、中・高疾患活動性を有する RA 患者における寛解または低疾患活動性達成とその維持が、関節構造変化および身体機能に与える影響を同定することを主目的とし、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、阻害要因を明らかにすることを副次的目的とした本研究を立案した。本研究の結果を解析することにより、我が国における 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考えられる。

B. 研究方法

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、前述の分科会の研究分担者および研究協力者らの所属する表1の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」を遵守して実施中である。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) (表2) 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する。本研究では T2T の治療アルゴリズム (図1) 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。

C. 研究結果

平成 25 年 8 月末の登録終了までに 318 例が登録された。10 例が適応基準を満たさないか、同意撤回のため除外となった。登録時背景の得られている 282 例 [男 66 例: 女 216 例; 年齢は 61.0 +/- 13.9 (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 +/- 7.9 年で、2 年未満が 61%、2 年以上 10 年未満が 23%、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) 27.7 +/- 14.0、Clinical Disease Activity index (CDAI) 25.4 +/- 12.7、DAS28-ESR 5.4 +/- 1.2、DAS28-CRP 4.7 +/- 1.1 であった。登録時の HAQ は 1.2 +/- 0.8、EQ-5D 効用値は 0.62 +/- 0.15 であった。

中間解析対象である、平成 24 年 8 月までに登録された 213 例のうち、48 週までに中止となった 11 例を除く 202 例について登録前後治療内容、48 週までの疾患活動性、機能予後を集計した。登録に伴う治療の開始・変更・追加の内容は「無治療から synthetic DMARD を開始した」、「synthetic DMARD から synthetic DMARD への変更もしくは追加」、「synthetic DMARD に biological DMARD (bio) を追加」、「synthetic DMARD から bio 単独へ変更」、「無治療から bio を開始」がそれぞれ、49%、15%、30%、3%、3% であった (表 1)。登録時開始薬のうち、synthetic DMARD ではメソトレキセート (MTX) が 108 例と最も多かった。生物学的製剤が開始された 73 例の内訳はインフリキシマブ 27 例、エタネルセプト 9 例、アダリムマブ 2 例、ゴリムマブ 6 例、トシリズマブ 21 例、アバタセプト 8 例であった。

SDAI の経過は 24 週で寛解が 37%、低疾患活動性が 42%、48 週ではそれぞれ 48%、37% であった。48 週では全体の 85% が低疾患活動性以下であった (欠損値は LOCF 法により補完) (図 2)。

HAQ については、0.5 以下 (HAQ 寛解) の症例が登録時 28% であったが、12 週、24 週、36 週、48 週では 50%、57%、58%、61% であり、全体に経過とともに改善傾向が見られた (欠損値は LOCF 法により補完) (図 3)。

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%、7%であり、計 85%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。24 週から 48 週の期間では、「24 週-48 週までに寛解達成」、「寛解非達成だが治療を見直した」、「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」がそれぞれ 46%、11%、14%、7%、8%であり計 86%が T2T に従っていた。24 週から 48 週の期間で T2T に従わなかった理由は「他に治療がない」が 4 例、「経済的理由」が 1 例、「患者の同意が得られない」が 5 例、そのほかの理由が 14 例であり、さらにそのうちの 7 例が有害事象に関連したものであった。

24 週時点での vdH-mTSS を評価できた 191 例の検討では、31 例 (16%) で smallest detectable change (SDC) である 1.54 以上の増加がみられた。同様に 48 週時点での 183 例の検討では、49 例 (27%) で SDC である 2.28 を超える増加がみられた (図 4)。

D. 考察

平成 25 年 6 月末で登録を終了し、除外症例を除く 308 例が登録された。282 例について登録時背景、202 例について登録直後の治療内容、48 週までの疾患活動性、身体機能、183 例について 48 週までの構造的変化の情報が得られた。24 週、48 週でそれぞれ 37%、48%と高い SDAI 寛解率、57%、61%と高い HAQ 寛解率が得られた。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。48 週時点では 27%に有意な vdH-mTSS の進行が見られた。

発症 1 年以内の早期 RA を対象に T2T を評価した DREAM remission induction cohort study では構造

的变化を評価できた 186 例において 12 ヶ月時点で 26.9%が SDC を超える有意な関節破壊を認め、また同じコホートからの 286 例では 1 年後に半数以上が HAQ 0.5 以下を達成していた。我々の研究では対象を中疾患活動性以上としていること、治療反応性の比較的良好な早期 RA に限定していないことを考慮すると、今回得られた 48 週後の身体機能、構造的変化は良好と言える。

今後もデータを累積し、48 週、72 週の機能的予後と構造的予後の規定因子、また T2T の実施率、実施とその阻害要因について解析を行う。

E. 結論

当分科会に所属する 24 施設において、多施設共同前向きコホート研究である、中・高疾患活動性関節リウマチ患者における「目標達成に向けた治療」に関する臨床疫学的研究を開始し、平成 25 年 6 月の登録終了までに除外症例を除く 308 例が登録された。282 例について登録時背景が得られた。また 202 例について 48 週までの経過が得られた。中間解析として、平成 24 年 8 月末までに登録された 213 例を対象に 48 週後の構造的・機能的予後の規定因子、T2T 実施状況などを解析する。また、平成 26 年 11 月末までに全例の追跡を完了し、平成 27 年 4 月までに 72 週後の構造的・機能的予後の規定因子、T2T 実施状況などを解析する。本研究を通じて、T2T という国際的な治療戦略の有効性に関する日本人 RA 患者のデータを示すことにより、標準的治療を確立するための重要なエビデンスを提供し、我が国全体の RA 診療の質を向上させることが期待される。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) 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

(2) 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]

2. 学会発表

(1) Sakai R, Cho SK, Harigai M, et al. The benefit-risk balance of treatment with tumor necrosis factor inhibitors has been improved with the change of time: a report from the REAL database. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) 2013. Madrid, Spain.

(2) 山崎隼人、酒井良子、小池竜司、田中みち、南木敏宏、渡部香織、宮坂信之、針谷正祥 膠原病における免疫抑制療法下の肺感染症に関する前向き研究(PREVENT 研究) 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013. 京都

H. 知的財産権の出願・登録

特記事項なし

表1 参加施設一覧

代表者氏名	所属機関名
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
金子 祐子	慶應義塾大学医学部リウマチ内科
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
松井 利浩	国立病院機構相模原病院リウマチ科
渥美 達也	北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野
伊藤 聡	新潟県立リウマチセンターリウマチ科
猪尾 昌之	宇多津浜クリニック
岩橋 充啓	東広島記念病院リウマチ膠原病センター
太田 修二	おあしす内科リウマチ科クリニック
奥田 恭章	道後温泉病院リウマチセンター内科
金子 佳代子	草加市立病院膠原病内科
齋藤 和義	産業医科大学医学部第1内科学講座
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
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
田村 直人	順天堂大学医学部膠原病内科
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
長坂 憲治	青梅市立総合病院リウマチ・膠原病科
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
萩山 裕之	横浜市立みなと赤十字病院リウマチ科
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
日高 利彦	宮崎市民の森病院膠原病・リウマチセンター
平田 真哉	熊本大学医学部付属病院血液内科・膠原病内科・感染免疫診療部
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
吉見 竜介	横浜市立大学医学部免疫・血液・呼吸器内科学

図1. T2Tの治療アルゴリズム

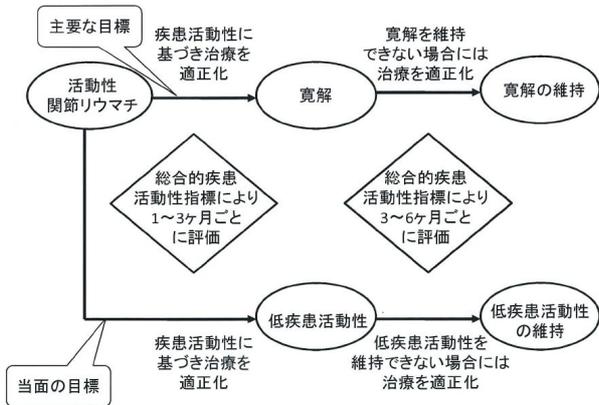


図3. 48週までのHAQ経過(202例)

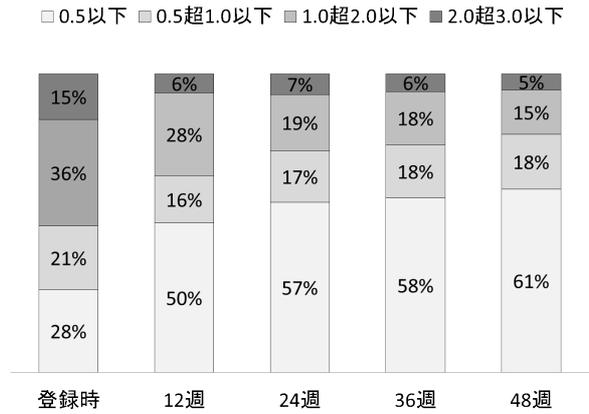


表2. 登録時の治療変更内容(202例)

治療変更内容	例数 (%)
治療なし→Synthetic DMARD開始	99 (49%)
Synthetic DMARD→Synthetic DMARDへ変更・追加	30 (15%)
Synthetic DMARDにBioを追加	60 (30%)
Synthetic DMARDからBio単独へ変更	7 (3%)
治療なし→Bio開始	6 (3%)

図4. 登録時から48週までのvdH-mTSS probability plot (183例)

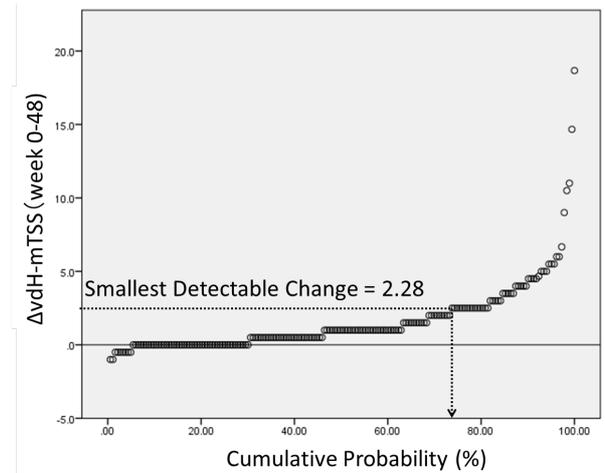
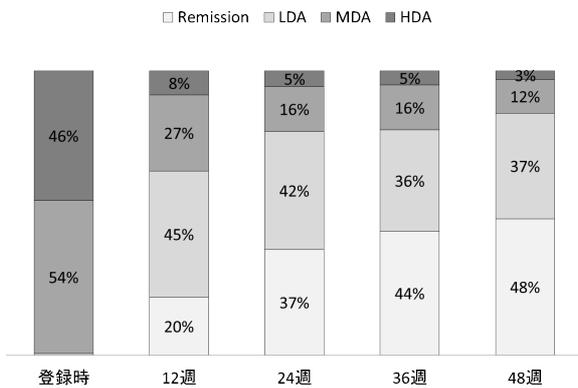


図2. 登録時、12週、24週、36週、48週のSDAI経過(202例)



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)
分担研究報告書

関節リウマチにおける合併症に関する研究 (COMORA 試験)

研究分担者 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

研究要旨 関節リウマチ(RA)には心血管系疾患、感染症、骨粗鬆症などの罹患率・有病率が高いことが報告されており、臨床医はこれらの合併症に注意して RA 患者の診療に当たるべきである。しかし、実臨床の場における合併症の有病率および、合併症に対する検査および治療の実施状況に関する世界的なデータは報告されていない。COMORA 試験 (Evaluation of co-morbidities in rheumatoid arthritis: the COMORA study) は、関節リウマチ (RA) 患者における各種合併症の有病率および合併症に対する診療に関して調査を行うことを目的とした国際共同研究であり、主任研究者は Paris Descartes 大学の Maxime Dougados 教授である。我が国からは計 207 例、17 か国から合計 4586 例の RA 患者が登録され、このうちの 3920 例が解析された。平均年齢 56+/-13 歳、平均罹病期間 9.6+/-8.7 年、女性 82%、登録時の平均 DAS28-ESR 3.7+/-1.6、平均 HAQ 1.0+/-1.7、現在または過去の MTX 使用率 88.6%、現在または過去の生物学的製剤使用率 38.9%であった。既往または合併症のうち有病率が高い疾患は、うつ病 (15.0%)、消化性潰瘍 (10.8%)、気管支喘息 (6.6%)、心血管障害 (6.0%)、基底細胞癌を除く固形癌 (4.5%)、慢性閉塞性肺疾患 (3.5%) であった。高血圧が 40.4%に、高コレステロール血症が 31.7%に認められた。毎年の心血管障害のリスク評価率は 59.4%、調査前年の歯科検診・受診率は 42.3%、調査前年のインフルエンザワクチン接種率は 25.3%、過去 5 年間の肺炎球菌ワクチンの接種率は 17.2%であった。ガイドラインに沿った悪性腫瘍スクリーニング実施率は、皮膚癌 23.9%、大腸癌 26.7%、前立腺癌 38.2%、乳癌 51.5%、子宮癌 59.3%であった。骨密度の測定率は 58.2%であった。COMORA 研究によって、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することが示された。参加国間で既往・合併症有病率、および合併症に対するガイドラインの遵守率が大きく異なっており、各国特有の問題が存在することも示唆された。我が国においても、今後、RA 患者の合併症に対するマネジメントを改善する方策を立てていく必要がある。

A. 研究目的

関節リウマチ (以下 RA) の予後を規定する因子として併存する各種合併疾患が知られており、特に欧米では RA 患者において心血管病変の発症リスクが 1.5~2 倍高値であり、また RA 患者の死亡原因の約 50%が心血管病変であることが報告されている。RA 患者の予後を改善するためには、合併症を適切にマネジメントすることが必要であるが、我が国では RA 患者の合併症に関する疫学データは得られておらず、海外との比較も行われていない。

そこで本分科会では、RA 患者における各種合併症の有病率および実臨床の場における合併症に対する診療の

現状の解析を目的として国際共同研究である COMORA 試験 (Evaluation of co-morbidities in rheumatoid arthritis: the COMORA study) に参加し、我が国の RA 患者データを世界各国の RA 患者データと比較した。

B. 研究方法

COMORA 試験は国際的な実施責任者を Maxime Dougados 博士 (フランス) とし、日本を含め世界 17 か国、各国 200 人以上の RA 患者を対象に、全例で同一の調査項目を収集し電子症例報告書に入力する。国内では、東京医科歯科大学に本部を置き、国内の共同研究施設を含め 8 施設で

実施し、対象患者数は各施設25人、計200人と設定した。本研究はヘルシンキ宣言（2008年改訂）および、「疫学研究（平成19年改正・平成20年一部改正）に関する倫理指針」を遵守して実施した。各施設の研究協力者は本研究計画の承認を倫理審査委員会等で受けた後に、研究を開始した。全ての研究参加患者に倫理審査委員会承認の得られた同意説明文書による十分な説明を行い、自由意思による文書同意を得た。

外来通院中の1987年ACR分類基準を満たすRA患者を対象として調査を行った。同意を取得後、患者へのインタビュー形式で以下の項目を調査した：人口統計学的項目（年齢、生年月日、性別、体重、身長、喫煙状態、飲酒、教育、婚姻）、合併症に関する項目（循環器疾患・脂質異常・感染症とワクチン接種・悪性腫瘍・骨粗鬆症・消化器疾患・精神神経疾患・慢性呼吸器疾患およびそれらに関する検査結果など）、RAに関する項目（罹患年数、罹患関節、活動性、関節外症状、手術歴、治療歴、現在の治療薬剤、患者によるRAの評価、労働状況、身体機能など）、国内全ての研究共同施設でのデータを本部で回収した後、データベースに入力した。

研究データの集計はフランスで実施され、2011年から2013年の欧州リウマチ会議、米国リウマチ学会の際に検討会が開催され、集計結果に関する議論が行われた。

C. 研究結果

17か国から4586例のRA患者が登録され、我が国からは計207例のRA患者を登録した。このうちの3920例（日本の登録患者全例を含む）が解析された。平均年齢56+/-13歳、平均罹病期間9.6+/-8.7年、女性82%、登録時の平均Disease Activity Score 28(DAS28)-ESR 3.7+/-1.6、平均Health Assessment Questionnaire (HAQ) 1.0+/-1.7、現在または過去のMethotrexate (MTX)使用率88.6%、現在または過去の生物学的製剤使用率38.9%、現在の副腎皮質ステロイド使用54.3%であった。

既往または合併症のうち最も有病率が高い疾患はうつ病（15.0%）であったが、参加国間で大きなばらつきがあった。消化性潰瘍（10.8%）、気管支喘息

（6.6%）、心筋梗塞または脳卒中（6.0%）、基底細胞癌を除く固形癌（4.5%）、慢性閉塞性肺疾患（3.5%）が比較的高い有病率を示した。RA患者で注目されている心筋梗塞または脳卒中は、モロッコが1%で最も有病率が低く、ハンガリーが17%で最も高かった。B型肝炎ウイルス感染の有病率は2.8%で、イタリアおよび台湾でそれぞれ9%、7%と高値であった。慢性閉塞性肺疾患の有病率は欧米（ハンガリー8%、米国7.5%）に比較してアジア諸国で低値（日本1.4%、韓国1.3%、台湾0.3%）であった。

脳・心血管リスク因子であるFraminghamリスクスコアの上昇が42.8%に、高血圧が40.4%に、高コレステロール血症が31.7%に認められた。コホート全体の現在の喫煙率は13%で、モロッコは3%、オーストリアは48%と大きなばらつきを認めた。国別の脳・心血管リスク因子の頻度を表1に示す。

脳・心血管障害のマネジメントでは、毎年の脳・心血管障害のリスク評価率（血圧、LDLおよびHDLコレステロール値、血糖値、血清クレアチニン測定）は59.4%、適切な抗血小板療法の未実施率は9.5%であった。感染症のマネジメントでは、調査前年の歯科検診・受診率は42.3%、調査前年のインフルエンザワクチン接種率は25.3%、過去5年間の肺炎球菌ワクチンの接種率は17.2%に過ぎなかった。両者を適切に接種されていた患者は全体の10.3%であった。

悪性腫瘍のマネジメントでは、ガイドラインに沿った悪性腫瘍スクリーニング実施率は、皮膚癌23.9%、大腸癌26.7%、前立腺癌38.2%、乳癌51.5%、子宮癌59.3%であった。骨粗鬆症のマネジメントでは、骨密度（過去に1回以上）の測定率は58.2%、ビタミンD摂取率は44.4%であった。

COMORA研究の詳細な結果は、文献(1)に示されている。

D. 考察

COMORA研究は、5大陸・17か国からリウマチ医によって患者が登録されたRA患者の合併症とそのマネジメントに関する世界では初めての横断的、観察研究である。本研究によって、各合併症のRA患者における有病率が明らか

になったばかりでなく、参加国間に大きなばらつきがあることが示された。

COMORA 研究では RA 患者における合併症の検出、マネジメント、予防の現状が、現在の標準的なリコメンデーションから乖離していた。合併症のリコメンデーションは各国・地域で多少の差があるものの、いずれのリコメンデーションを使っても大きく乖離していることは間違いのない事実である。

本研究では、いくつかのバイアスを考慮して結果を解釈する必要がある。RA で有病率が高い合併症はより診断されやすく、生命に危険をおよぼす合併症を持つ患者はコホートから脱落しやすい。また、対照群を持たない研究のため、合併症の有病率やマネジメントの適切性を比較することができない点は本研究の limitation である。

E. 結論

本研究によって、RA 患者の合併症有病率およびマネジメントの実態が明らかになった。RA 患者の合併症マネジメントは、我が国においても海外においても不十分であり、改善する方策を立てていく必要がある。RA の治療がますます高度化する中でこの目的を達成するためには、リウマチ医のみの力では不十分であり、各領域の専門医、家庭医、コメディカルとの協力体制の構築が必要不可欠と考えられる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

(1) 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

(2) 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]

1. 学会発表

(1) Sakai R, Cho SK, Harigai M, et al. The benefit-risk balance of treatment with tumor necrosis factor inhibitors has been improved with the change of time: a report from the REAL database. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) 2013. Madrid, Spain.

(2) 山崎隼人、酒井良子、小池竜司、田中みち、南木敏宏、渡部香織、宮坂信之、針谷正祥 膠原病における免疫抑制療法下の肺感染症に関する前向き研究(PREVENT 研究) 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013. 京都

H. 知的財産権の出願・登録

なし

表1 参加国別の脳・心血管リスク因子保有率

	患者数	現在の喫煙率 (%)	脳・心血管障害の家族歴 (%)	高血圧合併 (%)	糖尿病合併 (%)	脂質異常合併 (%)	フラミンガムスコア > 20% (%)
Argentina	200	20	16	41	6	36	40
Austria	204	48	13	52	12	45	59
Egypt	308	11	13	34	17	11	29
France	411	20	14	36	8	38	42
Germany	209	19	17	49	14	31	51
Hungary	201	29	14	57	15	46	49
Italy	228	22	23	54	15	39	59
Japan	207	17	11	37	12	34	48
Korea	400	11	7	40	21	23	35
Morocco	227	3	6	22	14	15	27
Netherlands	139	30	0	40	14	27	52
Spain	200	25	10	41	12	46	51
Taiwan	313	15	10	30	10	10	34
UK	43	23	23	35	7	16	51
Uruguay	30	30	24	57	13	63	57
USA	400	23	25	39	21	38	42
Venezuela	200	20	29	51	11	57	44
合計	3920	20	14	40	14	32	43

文献1より引用

COMORA研究は、下記の研究協力者により、その所属施設において行われた。(所属・職名は実施時)

猪尾昌之	医療法人社団協志会宇多津兵ククリニック、院長
太田修二	株式会社日立製作所多摩総合病院リウマチ膠原病センタ・リウマチ科 センター長
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 副部長
長坂壽台	青梅市立総合病院リウマチ・膠原病科 副部長
南木敏宏	東京医科歯科大学大学院歯医学総合研究所薬害監視学講座 准教授
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 部長
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

大規模保険データベースを用いた関節リウマチの合併症研究

研究協力者 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
分科会長・研究分担者 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

研究要旨 関節リウマチ (RA) の予後を規定する因子として併存する各種合併疾患が知られており、心血管系疾患、骨粗鬆症などの発症頻度が高いことが報告されている。本年は、我が国の保健データベース、Japan Medical Data Center Claims Data (JMDC Claims Data) を用いて RA 群 (2762 名、平均年齢 50.4 ± 11.3 才、女性 74.1%) と非 RA 群 (27620 名、平均年齢 50.0 ± 11.1 、女性 74.1%) での合併症有病率に関して詳細な解析を行った。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。本研究により、我が国における非 RA 群と比較した RA 群における各合併症の有病率が明らかになり、今後は本解析結果を実臨床における合併症を考慮した RA の治療マネジメントの改善に繋げていく必要がある。

A. 研究目的

関節リウマチ (以下 RA) の予後を規定する因子として併存する各種合併疾患が知られており、心血管系疾患や骨粗鬆症の罹患率が高いことが報告されている。これらの合併症は患者の予後に極めて大きな影響を及ぼすことから、原疾患のみならず、合併症も考慮した RA 治療が必要である。

厚労省免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業 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班 (課題番号: H23-免疫-指定-016) RA 臨床疫学データベース構築分科会では、RA 診療の国際標準に基づき、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察ガイドライン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ことを目標としている。

これまで、日本人 RA 患者における合併症に関する大規模な疫学研究は実施されていない。我が国の RA 患者にお

ける合併症を考慮した治療マネジメントを確立させるためには、実臨床での合併症の実態を明らかにする必要がある。昨年度は、我が国の保険データベース、Japan Medical Data Center Claims data (JMDC claims data) を用いて、RA 患者の各種合併症の有病率は全登録者と比較して高率であることを報告した。本年度は、最新の JMDC claims data を用いて、RA 患者の各種合併症の有病率を詳細に解析した。合併症を考慮した RA の治療戦略の構築に貴重なデータとなることが期待される。

B. 研究方法

JMDC Claims Data の入院外、入院、調剤レセプトを用いた。2011 年 6 月から 2012 年 5 月に継続して健康保険組合への在籍が確認できた被登録者のうち、同期間中に RA の診断名 (ICD10 コード: M05, M060, M062, M063, M068, M069) が 2 回以上、2 ヶ月以上の間隔をおいて付与された 18 歳以上の被登録者を RA 患者とした。非 RA 対照者は、同期間中に

継続して健康保険組合への在籍が確認できた被登録者のうち、同期間中に RA の診断名が一度も付与されなかった被登録者の中から RA 患者 1 例に対し、年齢（±5 才）、性別、合併症の調査期間でマッチングした 10 例とした。合併症の調査期間は最大 12 ヶ月間とし、調査開始年月は、同期間中に初めて RA 診断名が付与された年月（flag month）の 6 ヶ月前とし、調査終了年月は、flag month から 5 ヶ月後までとした。調査対象期間内に一度でも各合併症（虚血性心疾患[狭心症[ICD10 コード：I20]または急性心筋梗塞[ICD10 コード：I21]またはその他の慢性虚血性心疾患[ICD10 コード：I25]）、脳梗塞[ICD10 コード：I63]、高血圧性疾患[ICD10 コード：I10-15]、高脂血症[ICD10 コード：E78]、糖尿病[ICD10 コード：E10-14]、骨粗鬆症[ICD10 コード：M80-81]）の診断名が付与されかつ当該合併症の治療薬が一度でも処方された場合に当該合併症を有すると定義した。各合併症の治療薬は研究開始時に定義した。群間の有病率の比較には 二乗検定を、虚血性心疾患、脳梗塞、糖尿病、骨粗鬆症の非 RA 症例に対する RA 症例の調整済みオッズ比の算出にはロジスティック回帰分析を用いた。

C. 研究結果

Japan Medical Data Center Claims data を用いて、研究方法に記載した方法で 2762 人（男 716 人、女 2046 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、合併症の調査期間でマッチングした 27620 名をランダムに選択した。解析対象者の背景因子を表 1 に示す。平均年齢は RA 群で 50.4±11.3 歳、非 RA 群で 50.0±11.1 歳、60 歳以上の割合はそれぞれ 20.6%、23.2% だった。女性の割合は両群共に 74.1% だった。虚血性心疾患、脳梗塞、高血圧性疾患、高脂血症、糖尿病、骨粗鬆症の有病率と非 RA 群に対する RA 群の未調整オッズ比を表 2 に示す。解析したすべての合併症の有病率は、非 RA 群よりも RA 群で有意に高値であった。また、男女別で RA 群と非 RA 群で合併症の有病率を比較したところ、解析した全ての

合併症の有病率は男女共に RA 群で有意に高かった。

次に、男女各々、60 歳未満、60 歳以上において、各合併症の有病率を 二乗検定を用いて RA 群と非 RA 群で比較した。男性の 60 歳未満では、解析した全ての合併症の有病率は、RA 患者で有意に高値であった。男性の 60 歳未満では、各合併症における、非 RA 群に対する RA 群の未調整オッズ比（95%信頼区間）は、虚血性心疾患では 6.3（4.2-9.6）、脳梗塞では 9.3（4.8-17.7）、高血圧性疾患では 3.7（2.9-4.5）、高脂血症では 3.1（2.4-3.9）、糖尿病では 3.3（2.4-4.6）、骨粗鬆症では 150.0（54.2-415.1）だった。一方、男性 60 歳以上では、脳梗塞以外の合併症において非 RA 群と比較して RA 群で有意に有病率が高かった。男性 60 歳以上では、各合併症における、非 RA 群に対する RA 群の未調整オッズ比（95%信頼区間）は、虚血性心疾患では 2.3（1.3-4.2）、脳梗塞では 2.2（1.0-5.0）、高血圧性疾患では 2.3（1.6-3.2）、高脂血症では 2.8（1.9-4.1）、糖尿病では 3.2（2.0-5.0）、骨粗鬆症では 47.0（18.5-119.4）だった。さらに、各合併症において非 RA 群に対する RA 群の未調整オッズ比を、60 歳以上と 60 歳未満で Bleslow-test を用いて比較した。虚血性心疾患（ $p=0.005$ ）、脳梗塞（ $p=0.005$ ）、高血圧性疾患（ $p=0.024$ ）において 60 歳以上と比較して 60 歳未満で有意にオッズ比が高く、高脂血症（ $p=0.703$ ）、糖尿病（ $p=0.871$ ）、骨粗鬆症（ $p=0.080$ ）では 60 歳未満と 60 歳以上でオッズ比に有意差は認められなかった。

女性の 60 歳未満において、解析した全ての合併症の有病率は、RA 患者で有意に高値であった。女性の 60 歳未満において、各合併症における、非 RA 群に対する RA 群の未調整オッズ比（95%信頼区間）は、虚血性心疾患では 5.4（3.7-7.8）、脳梗塞では 6.2（3.6-10.6）、高血圧性疾患では 4.0（3.5-4.7）、高脂血症では 5.0（4.3-5.9）、糖尿病では 3.1（2.2-4.2）、骨粗鬆症では 46.1（35.8-59.3）だった。女性 60 歳以上においても、解析した全ての合併症の有病率は、RA 患者で有意に高値であった。女性 60 歳以上において、各合併症における、非 RA 群に対する RA 群の未調整オッズ比（95%信頼区間）は、虚血性心疾患では 3.2（2.3-4.6）、脳梗塞では 3.1（1.9-5.0）、高血圧性疾患では 3.5（2.8-4.2）、高脂血症では 2.6（2.1-3.2）、

糖尿病では1.8(1.2-2.5)、骨粗鬆症では12.1(9.53-15.2)だった。さらに、各合併症において非 RA 群に対する RA 群の未調整オッズ比を、60 歳以上と 60 歳未満で Bleslow-test を用いて比較した。高脂血症 ($p < 0.001$)、糖尿病 ($p = 0.025$)、骨粗鬆症 ($p < 0.001$) において 60 歳以上よりも 60 歳未満で有意にオッズ比が高く、虚血性心疾患 ($p = 0.055$)、脳梗塞 ($p = 0.057$)、高血圧性疾患 ($p = 0.229$) では 60 歳未満と 60 歳以上でオッズ比に有意差は認められなかった。

RA と合併症の関連性を明らかにするため、各合併症の非 RA 症例に対する RA 症例の調整済みオッズ比を、ロジスティック回帰分析を用いて算出した (表 3)。背景因子による調整後のオッズ比はいずれの合併症においても有意に高く、RA と各合併症の有意な関連性が示された。

RA 群において、flag month で経口副腎皮質ステロイドを投与された群 ($n = 874$) と投与されなかった群 ($n = 1888$) で各合併症の有病率を比較したところ、骨粗鬆症の有病率は経口ステロイド薬有り群の方がなし群と比較して有意に高く、その他の合併症の有病率には有意差は認められなかった (表 4)。

D. 考察

Japan Medical Data Center Claims data を用いた解析により、今回検討したすべての合併症 (虚血性心疾患、脳梗塞、高血圧性疾患、高脂血症、糖尿病、骨粗鬆症) の有病率が男女共に RA 症例で高かった。

これまで、心血管系疾患や骨粗鬆症の罹患率とそのリスク因子については、主に欧米の RA 患者登録システムや保険データベースを用いた解析結果が報告されている。一方、アジア諸国では RA 患者のこれらの合併症に関する大規模な疫学研究は行われておらず、本研究は RA 患者の心血管系疾患などの合併症の有病率を非 RA 対照者と比較検討したアジアで初めての報告である。心血管系疾患の発現には人種や生活習慣など多様な因子が関与するため、我が国におけるこれらの合併症の有病率を明らかにすることは合併症を考慮した RA 治療マネジメント確立にとって極めて有用である。また、RA の疾患活動性と心血管系疾患などの合併症との関連性について、RA 患者に

おける全身性の炎症が動脈硬化を進行させる可能性や、RA の高疾患活動性により身体機能が低下し、高血圧や肥満、糖尿病といった既知のリスク因子を増加させる可能性が示唆されている。今後、日本人 RA 患者において、疾患活動性と合併症との関連性も明らかにすることが重要である。

さらに本研究において、60 歳未満と 60 歳以上で検討すると、男性では虚血性心疾患、脳梗塞、高血圧性疾患が、女性では、高脂血症、糖尿病、骨粗鬆症において 60 歳未満の未調整オッズ比 (RA 群 vs. 非 RA 群) が 60 歳以上と比較して有意に高かった。RA 患者においては、60 歳以下の若年者であってもこれらの合併症を有する可能性が高いことより、若年時より合併症に留意した診療が必要と考えられる。

E. 結論

我が国における非 RA 対照者と比較した RA 患者における各合併症の頻度と年齢の影響が明らかになった。RA と虚血性心疾患、脳梗塞、糖尿病、骨粗鬆症には有意な関連性が認められた。今後は本解析結果を、診療ガイドラインに反映させ、実臨床における合併症を考慮した RA の治療マネジメント確立に繋げていく必要がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) 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

(2) 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]

2. 学会発表

(1) Sakai R, Cho SK, Harigai M, et al. The benefit-risk balance of treatment with tumor necrosis factor inhibitors has been improved with the change of time: a report from the REAL database. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) 2013. Madrid, Spain.

(2) 山崎隼人、酒井良子、小池竜司、田中みち、南木敏宏、渡部香織、宮坂信之、針谷正祥 膠原病における免疫抑制療法下の肺感染症に関する前向き研究(PREVENT 研究) 第57回日本リウマチ学会総会・学術集会 2013. 京都

H. 知的財産権の出願・登録

なし

表1 RA患者および非RA患者の背景因子

	RA群 (n=2762)	非RA群 (n=27620)
年齢	50.4±11.3	50.0±11.1
60歳以上、%	20.6%	23.2%
女性、%	74.1%	74.1%
合併症の調査期間(月)	11.8±0.8	11.8±0.8
経口ステロイド薬、%	31.6%	0.4%
経口ステロイド薬mg/日 (中央値[25%-75%])	5.0 [3.0-10.0]	10.0 [5.0-20.0]
コキシブ系薬剤、%	9.6%	0.3%

表2 合併症の頻度(%)と未調整オッズ比

合併症	RA群	非RA群	未調整オッズ比 (95%CI)
虚血性心疾患	5.0	1.4	3.8 (3.2-4.7)
脳梗塞	2.5	0.6	4.0 (3.0-5.3)
高血圧性疾患	23.6	9.0	3.1 (2.8-3.4)
高脂血症	20.1	7.3	3.2 (2.9-3.6)
糖尿病	6.0	2.5	2.5 (2.1-3.0)
骨粗鬆症	19.9	1.2	21.1 (18.2-24.3)

95%CI: 95%信頼区間

表3 RAと合併症の関連性

合併症	調整済みオッズ比 (95%CI)
虚血性心疾患	1.8 (1.5-2.3)*
脳梗塞	2.0 (1.5-2.7)*
糖尿病	2.7 (2.2-3.2)**
骨粗鬆症	9.4 (7.8-11.3)**

95%CI: 95%信頼区間

*年齢と性別以外の調整因子; 高血圧性疾患有無、高脂血症有無、糖尿病有無、コキシブ系薬剤有無

**年齢と性別以外の調整因子; 経口副腎皮質ステロイド(5mg/日以上)有無

表4 RA群における合併症の頻度(%)と未調整オッズ比(経口副腎皮質ステロイド有vs.無)

合併症	CSあり (n=874)	CSなし (n=1888)	未調整オッズ比 (95%CI)
虚血性心疾患	5.3	4.9	1.1 (0.8-1.5)
脳梗塞	3.2	2.2	1.5 (0.9-2.4)
高血圧性疾患	22.7	24.0	0.9 (0.8-1.1)
高脂血症	19.7	20.3	1.0 (0.8-1.1)
糖尿病	5.1	6.5	0.8 (0.6-1.1)
骨粗鬆症	40.7	10.3	4.0 (3.4-4.6)

CS: 経口副腎皮質ステロイド、95%CI: 95%信頼区間

関節リウマチ診療拠点病院ネットワークの構築

分科会長・研究分担者 小池 隆夫 NTT 東日本札幌病院院長、北海道大学名誉教授

研究要旨：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。さらに、関節超音波検査を用いた新たな早期関節リウマチの分類・診断基準(新 Nagasaki criteria)を提言しその有効性を別のリウマチ専門施設(関節エコーの経験が豊富なリウマチ専門医が勤務する総合病院)で検証した。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。

A. 研究目的：

関節リウマチ診療の地域格差，施設間格差を是正するために各地域に関節リウマチ拠点病院を設置することが不可欠である。高度な専門医療を提供することができる関節リウマチ拠点病院の形成のため，これまでに関節リウマチ診療に造詣が深く，リウマチ専門医を複数配置している施設を選定し，近年リウマチ診療においてその重要性が認識されている関節超音波検査の標準化・普及活動を「日本リウマチ学会超音波標準化委員会」と食おう同で行い，この活動を通じて「関節リウマチ診療拠点病院ネットワーク」の構築を目指す。

B. 研究方法：

1. 関節超音波検査の評価法の標準化

関節超音波検査の定量・半定量法を検討し，その妥当性，再現性を評価する（谷村）。標準の評価方法を用いた多施設での滑膜病変のより正確な評価方法を確立するため，第2指 MCP 関節評価における評価者間再現性を検討し，主要な評価項目を同定する（池田）。関節超音波検査を用いて，新たな関節リウマチ診断（分類）基準の作成とその有用性を評価する（川上）。

2. 関節超音波検査の普及活動（瀬戸）

関節超音波講習会実施のための指針とモデルを作成し，講習の研修効果を評価する。関節超音波検査担当者を対象とした関節リウマチに関する教育活動ならびに検査方法の講習会を行う。

C. 研究結果：

1 関節超音波検査の評価法の標準化

関節超音波検査による疾患活動性の評価：
観察期間中に一度でも血流陽性であった関節の比率は 17.7%であった。MCP 関節、PIP 関節各々において、滑膜血流陽性関節は、陰性関節と比較して有意差をもって骨破壊が進行した。それぞれの関節において滑膜血流定量値の累積総和を算出し、骨破壊進行度と比較したところ関連は認めなかった。

多施設での検討：

関節リウマチ患者 30 症例の、第 2 指 MCP 関節 30 関節の、伸側、屈側ならびに橈側の、縦断像および横断像をふくむ 8 画像、計 240 画像につき、エキスパートパネルの評価を解析した。その結果、全体としてはエキスパート間の評価の一致性が高いことが示された。一方、小関節の滑液貯留は、評価者間再現性および全体評価に対する相対的重要性両者の観点から、評価項目としての有用性が低いことが明らかとなった。また、重症度の低い

関節ほど評価者間のばらつきが大きく、標準化の主な対象となることが示された。さらに、滑膜炎の総合評価では多撮像面における評価が重要であることが示された。

新たな関節リウマチ診断(分類)基準の作成とその有用性：

リウマチ指導医/専門医が DMARDs を導入した症例をゴールドスタンダード RA と判断した。PD グレード 2 以上は RA と non-RA の鑑別に有用と考えられた。今回の検討でも、PD グレード 2 以上を組み合わせることで、RA 診断の感度は 80.7% から 98.2% に上昇した。また、これは発症 6 ヶ月未満の 109 症例に限っても有用で、自己抗体(RF もしくは ACPA)陰性の 77 症例に対する評価も同様であった。一方、トータル GS スコアとトータル PD スコアは RA より有意に低値ではあるが、PD グレード 2 以上を呈する non-RA 症例も散見され、RA の診断は総合的に行うべきことも確認された。

2 関節超音波検査の普及活動

初心者講習会開催指針に則った講習会が開催され、今後実施経験を蓄積しつつ、標準化された初心者向け講習会が各支部で順次開催された。

前年度の本分科会による提言を基にアドバンスコース開催を立案、参加対象者は JCR 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こととした。参加者からは講義、実習ともに内容、資料、所要時間について良好なアンケート結果が得られ、年 1 回の開催を継続のうえ、知見を蓄積し今後改訂を重ねることを本分科会では推奨することとした。

D. 考察：

今年度は関節超音波検査の評価法の標準化と関節超音波検査の普及活動を重点的な活動とした。この活動を通して、関節リウマチ診療拠点病院のネットワークを構築する試みを、日本リウマチ学会関節超音波標準化委員会との共同作業で開始した。

関節リウマチで最も罹患率の高い関節の 1 つである第 2 指 MCP 関節では、本邦におけるエキスパート間の評価の一致性が高いことが示された。一方、小関節の滑液貯留は、評価者間再現性および

全体評価に対する相対的重要性両者の観点から、評価項目としての有用性が低いことが明らかとなった。また、重症度の低い関節ほど評価者間のばらつきが大きく、標準化の主な対象となることが示された。さらに、滑膜炎の総合評価では多撮像面における評価が重要であることが示された。

関節超音波検査を加えた関節リウマチの早期分類・診断基準を提言した(新 Nagasaki criteria)、九州地区を中心に、この診断基準の妥当性/有効性を検討することにより、関節リウマチ診療拠点ネットワーク作り(九州版)を試験的に試みた。2010 RA 分類基準と関節超音波 PD グレード 2 以上の組み合わせで RA を分類・診断する新 Nagasaki criteria は、発症早期および自己抗体陰性症例においても、効率よく RA を分類・診断できると考えられた。

標準化された初心者向け講習会の定期開催が行われ、拠点病院における診療の質向上、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を開催したことにより、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、診療の充実が図られることが予想される。また講習会を通じて研修修了者がお互いに連携をとることにより拠点病院間のネットワーク構築にも寄与することが可能と思われる。

E. 結論：

関節超音波検査の標準化・普及活動を通じて、各地域に高度の専門性を有する「関節リウマチ診療拠点病院を設置する事」を目的に本研究班の分科会活動を開始した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.

- 2) Fukae J, Isobe M, Kitano A, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Ito T, Mitsuzaki A, Shimizu M, Tanimura K, Matsushita 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.
 - 3) Ikeda K, Koike T, Wakefield R, Emery P. Is the glass half full or half empty? Arthritis Rheum, in press.
 - 4) 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 2nd metacarpophalangeal joint - Identification of the components which are reliable and influential on the global assessment of the whole joint.
Arthritis Rheum. (in press.)
 - 5) 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.
 - 6) 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.
 - 7) 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. 23(2): 284-96, 2013.
 - 8) Koike T.
IgG4-related disease: why high IgG4 and fibrosis. Arthritis Res Ther. Jan 25; 15(1):103, 2013.
 - 9) Fukae J, Tanimura K, Atsumi T, Koike T.
Sonographic synovial vascularity of synovitis in rheumatoid arthritis.
Rheumatology Sep 13, 2013 (epub ahead of print)
2. 学会発表
- 1) Koike T: "Antiphospholipid syndrome: 30 years", 6th Autoimmunity Congress Asia. 2013/11/19-23. Hong Kong.
 - 2) Koike T: "My contribution, my dream: 1983-2013", 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies & 4th Latin American Congress on Autoimmunity. 2013/9/17-23. Rio de Janeiro. Brazil.
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

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）
分担研究報告書

関節エコーによる滑膜病変評価の標準化に関する基礎的検討

研究協力者 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
分科会長・研究分担者 小池 隆夫 NTT 東日本札幌病院院長、北海道大学名誉教授

研究要旨 本研究では滑膜病変のより正確な評価方法を確立する基盤構築のため、第2指 MCP 関節評価における評価者間再現性を検討し、主要な評価項目を同定することを目的とした。関節リウマチ患者 30 症例の、第2指 MCP 関節 30 関節の、伸側、屈側ならびに橈側の、縦断像および横断像をふくむ 8 画像、計 240 画像につき、エキスパートパネルの評価を解析した。その結果、全体としてはエキスパート間の評価の一致性が高いことが示された。一方、小関節の滑液貯留は、評価者間再現性および全体評価に対する相対的重要性両者の観点から、評価項目としての有用性が低いことが明らかとなった。また、重症度の低い関節ほど評価者間のばらつきが大きく、標準化の主な対象となることが示された。さらに、滑膜炎の総合評価では多撮像面における評価が重要であることが示された。

A. 研究目的

既存の超音波による滑膜病変評価方法は、病変を単一撮像面で評価するものであり、三次元的広がりをもつ滑膜病変を正確に評価できているか否かは不明である。本研究では滑膜病変のより正確な評価方法を確立することを長期的目的とし、その基盤構築のため、第2指 MCP 関節評価における評価者間再現性を検討し、主要な評価項目を同定することを短期的目的とした。

B. 研究方法

2011年3月から8月にかけて関節エコーを施行された関節リウマチ患者 30 症例の、第2指 MCP 関節 30 関節の、伸側、屈側ならびに橈側の、縦断像および横断像をふくむ 8 画像（図1）計 240 画像を使用した。日本リウマチ学会関節リウマチ超音波標準化小委員 12 名により、関節毎ならびに画像毎の滑膜炎の重症度が評価された。評価は VAS（0-100）で評価された。評価者間再現性は級内相関係数（ICC）、関節全体としての評価に対する各評価項目の相対的重要性は重回帰分析で評価した。

（倫理面への配慮）

画像およびその他の臨床情報はすべて匿名化された。

C. 結果

欠損値を除く計 14,276 の VAS 値が評価された。全ての評価項目での評価者間再現性は良好であった（ICC 0.65）。各評価項目別では、滑液貯留の評価者間再現性が低かった（ICC 0.20-0.42）。またグレースケール滑膜肥厚よりパワードブラ、腱鞘滑膜より関節滑膜、掌側面より背側面、活動性の低い関節よりも活動性の高い関節において評価者間再現性は良好であった（図2）。また各評価項目の相対的重要性は、グレースケール滑膜肥厚よりパワードブラ、腱鞘滑膜より関節滑膜で高かった。またグレースケール評価では背側-橈側/縦断、掌側-橈側/縦断、掌側/横断の撮像面、パワードブラ評価では背側-正中/縦断、掌側-橈側/縦断の撮像面での相対的重要性が低かったが、多くの撮像面が、独立した重要性を持つ因子として同定された。

D. 考察

今回の検討により、関節リウマチで最も罹患率の高い関節の1つである第2指 MCP 関節では、本邦におけるエキスパート間の評価の一致性が高いことが示された。一方、小関節の滑液貯留は、評価者間再現性および全体評価に対する相対的重要性両者の観点から、評価項目としての有用性が低いことが明らかとなった。また、重症度の低い関節ほど評価者間のばらつきが大きく、標準化の主な対象となることが示された。さらに、滑膜炎の総合評価では多撮像面における評価が重要であることが示された。

E. 結論

網羅的関節エコー画像による解析により、第2指 MCP 関節において信頼性および重要度の高い評価項目が抽出され、各関節の評価方法の最適化に応用可能と考えられた。

F. 健康危険情報

該当せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

英文：

- 1) Ikeda K, Koike T, Wakefield R, Emery P. Is the glass half full or half empty? *Arthritis Rheum*, in press.
- 2) 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 pathologies in rheumatoid arthritis using comprehensive multi-plane images of the 2nd metacarpophalangeal joint - Identification of the components which are reliable and influential on the global assessment of the whole joint. *Arthritis Rheum*, in press.
- 3) 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.

- 4) 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. Ultrasonographic assessment predicts relapse after discontinuation of biological agents in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Care Res*, in press.
- 5) Ikeda K, Nakagomi D, Sanayama Y, Yamagata M, Okubo A, Iwamoto T, Kawashima H, Takahashi T, Nakajima H. Correlation of radiographic progression with the cumulative activity of synovitis estimated by power Doppler ultrasound in rheumatoid arthritis: difference between patients treated with methotrexate and those treated with biological agents. *J Rheumatol* 2013;40:1967-76.
- 6) Ikeda K, Kambe N, Satoh T, Matsue H, Nakajima H. Preferentially inflamed tendon sheaths in the swollen but not tender joints in a 5-year-old boy with Blau syndrome. *J Pediatr* 2013;163:1525.e1.
- 7) Bakewell C, Olivieri I, Aydin S, DeJaco C, Ikeda K, Gutierrez M, Terslev L, Thiele R, D'Agostino M, Kaeley G. Ultrasound and MRI in the evaluation of psoriatic dactylitis: status and perspectives. *J Rheumatol*;40:1951-7.
- 8) Nakagomi D, Ikeda K, Okubo A, Iwamoto T, Sanayama Y, Takahashi K, Yamagata M, Takatori H, Suzuki K, Takabayashi K, Nakajima H. Ultrasound can improve the accuracy of the 2010 american college of rheumatology/european league against rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis to predict the requirement for methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2013;65:890-8.

和文

- 1) 池田 啓, 岩本太郎 (2013) 関節リウマチ診療における超音波検査の役割 *Progress in Medicine* 33(9): 1893-9
- 2) 池田 啓, 山形美絵子 (2013) 2012 EULAR/ACR

リウマチ性多発筋痛症予備分類基準：その意義と問題点 リウマチ科 50(3): 382-90.

- 3) 池田 啓, 眞山快枝, 中込大樹, 中島裕史(2013) 関節リウマチにおける単純X線による関節破壊の評価と関節エコーによる滑膜炎の評価 日本臨床 71(7): 1185-92.
- 4) 池田 啓, 眞山快枝(2013) 関節リウマチの診断と治療における超音波検査の活用 Medical Practice 30(4): 625-33.
- 5) 池田 啓, 中込大樹, 中島裕史(2013) 筋骨格超音波による関節リウマチ診断の精度の向上 MEDIX 58: 28-33.
- 6) 池田 啓(2012) 関節エコーによる関節リウマチの疾患活動性モニタリング リウマチ科 48(5): 509-13 .
- 7) 池田 啓(2012) 関節リウマチ診療において構造的寛解の達成に画像的寛解は必要か? 臨床リウマチ 24(4): 314-9.
- 8) 池田 啓, 山形美絵子(2012) 関節リウマチの超音波画像診断 映像情報メディカル 44(11): 934-7.
- 9) 池田 啓(2012) リウマチ診療における超音波検査の有用性 新医療 39(5): 102-7.
- 10) 池田 啓, 中込大樹, 中島裕史(2012) 関節リウマチ診療における関節エコーの有用性 治療 94(2): 214-20.
- 11) 池田 啓(2012) 生物学的製剤使用下での画像診断の有用性 最新医学 67(2):58-63.
- 12) 池田 啓(2011) 高感度画像的寛解の必要性 Monthly Book Orthopaedics. 23(6): 35-39.
- 13) 池田 啓(2011) リウマチ診療における関節エコーの活用—関節エコーの目的— 日本リウマチ学会 NEWS LETTER 29 : 22.
- 14) 池田 啓(2011) 超音波検査法の標準化に向けて 炎症と免疫 19(3):36-41.
- 15) 池田 啓(2011) 関節エコーの有用性と課題 分子リウマチ治療 4(3): 1-5
- 16) 池田 啓(2011) リウマチ診療における関節エ

コーの活用—良い画像の残し方— 日本リウマチ学会 NEWS LETTER 28 : 22.

- 17) 池田 啓, 中島裕史(2011) 関節エコー画像の特徴 Mebio 28(2):70-79.
- 18) 池田 啓(2011) 関節リウマチ(RA)診療における画像診断の進歩 Rheumatoid Arthritis Trends. 2(1): 6-7.
- 19) 池田 啓(2011) 関節リウマチ超音波検査の意義と問題点 リウマチ科 . 45(2): 182-90.

2. 学会発表

国際学会：

- 1) Ikeda K, Nakagomi D, Sanayama Y, Okubo A, Iwamoto T, Takahashi K, Nakajima H. The optimization of the management of rheumatoid arthritis using musculoskeletal ultrasound. Japan College of Rheumatology The 22nd International Rheumatology Symposium. Apr 2013, Kyoto, Japan.
- 2) Ikeda K, Nakagomi D, Sanayama Y, Yamagata M, Okubo A, Iwamoto T, Kawashima H, Takahashi K, Nakajima H. Time-integrated synovitis activity assessed by power doppler ultrasound significantly correlates with radiographic progression in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate alone but not in those treated with TNF antagonists. 2012 American College of Rheumatology Annual Meeting. Nov 2012, Washington DC, USA.
- 3) Nakagomi D, Ikeda K, Okubo A, Iwamoto T, Sanayama Y, Takatori H, Suzuki K, Takabayashi K, Nakajima H. Ultrasonographic assessment of synovitis improves the accuracy of 2010 American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis to predict development of a methotrexate-requiring disease. 2012 European League Against Rheumatism Congress. Jun 2012,

Berlin, Germany.

国内学会：

- 1) 中込大樹, 池田 啓, 眞山快枝, 小林芳久, 神戸直智, 松江弘之, 中島裕史. 超音波により滑膜病変の病勢評価を行った多中心性細網組織球症 (Multicentric reticulohistiocytosis) の 1 例 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2013 年 4 月, 京都.
- 2) 池田 啓, 中込大樹, 眞山快枝, 山形美絵子, 大久保綾子, 岩本太郎, 川島広稔, 高橋健太郎, 中島裕史. 滑膜パワードプラインシグナルの時間累積値はメソトレキサート単独治療下では X 線スコアの進行と有意に相関するが TNF 阻害薬治療下では相関しない 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2013 年 4 月, 京都.
- 3) 池田啓, 中込大樹, 眞山快枝, 山形美絵子, 大久保綾子, 岩本太郎, 川島広稔, 高橋健太郎, 中島裕史. シンポジウム S10 「RA の寛解基準」臨床的寛解基準を補完する関節エコーの活用. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2013 年 4 月, 京都.
- 4) 池田啓. 教育研修講演 関節リウマチの診断と疾患活動性モニタリングにおける関節エコーの活用 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2013 年 4 月, 京都.
- 5) 池田啓. ランチョンセミナー 関節リウマチの診断における関節エコーの活用 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2013 年 4 月, 京都.
- 6) 池田啓. Meet the Expert リウマチ性疾患における関節エコーによる滑膜評価の実践. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2013 年 4 月, 京都.
- 7) 池田啓. モーニングセミナー 関節エコーを用いた関節リウマチ診療の最適化 第 45 回九州リウマチ学会. 2013 年 3 月, 沖縄.
- 8) 池田啓. ランチョンセミナー リウマチ診療における超音波検査の有用性. 第 48 回日本超音波医学会中国地方会学術集会. 2012 年 9 月, 広

島.

- 9) 池田啓. ハンズオンセッション リウマチ診療における超音波検査 第 85 回日本超音波医学会学術集会. 2012 年 5 月, 東京.
- 10) 中込大樹, 池田啓, 細川淳一, 山形美絵子, 大久保綾子, 岩本太郎, 鈴木快枝, 川島広稔, 星野東明, 高橋健太郎, 若新英史, 高取宏昌, 鈴木浩太郎, 高林克日己, 中島裕史. 超音波滑膜評価による 2010 年 ACR/EULAR 関節リウマチ分類基準の精度の向上. 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2012 年 4 月, 東京.
- 11) 池田啓. 関節エコーによる滑膜炎評価方法と関節リウマチ診療応用の国際的な流れ 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会, イブニングセミナー「日本における関節エコーの可能性 - RA の早期診断・治療に向けて- ». 2012 年 4 月, 東京.
- 12) 池田啓. 関節エコーによる関節リウマチの滑膜炎評価 - 日本リウマチ学会関節エコー撮像ガイドラインの活用- 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会, ハンズオンセミナー. 2012 年 4 月, 東京.
- 13) 池田啓. リウマチ性疾患における関節エコーによる滑膜評価の実践 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会, Meet the Expert. 2012 年 4 月 26 日, 東京.

H. 知的財産権の出願・登録

なし

図1. 網羅的撮像面

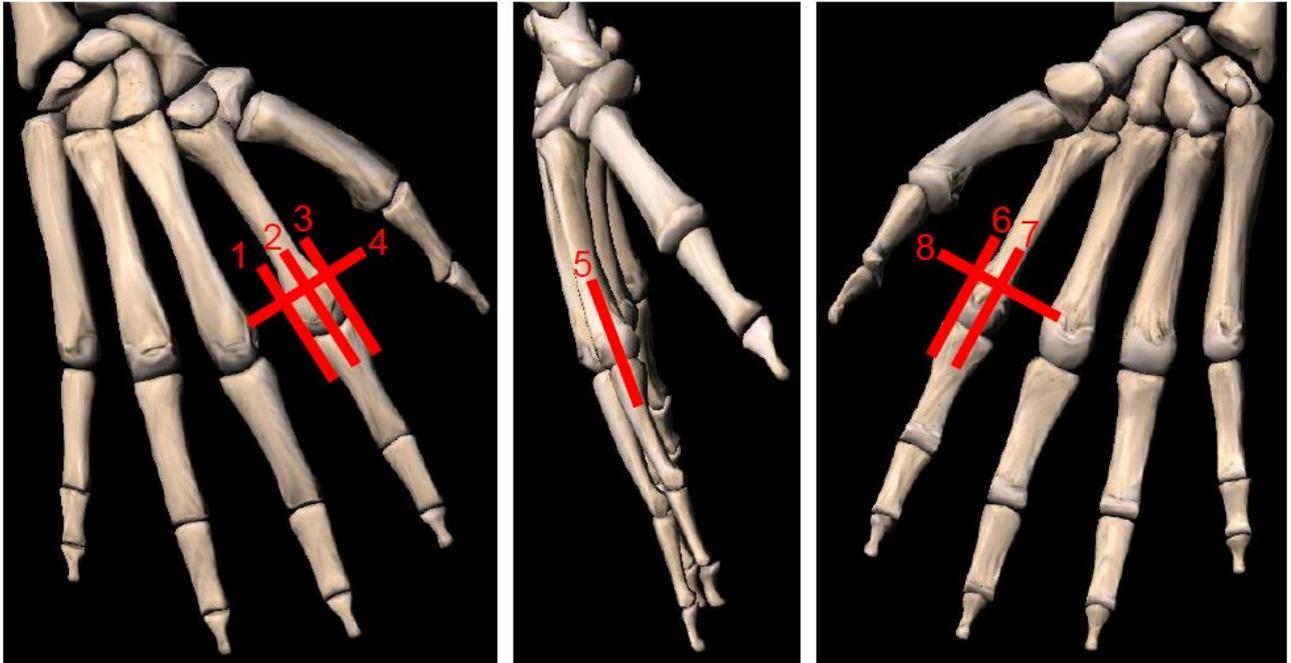
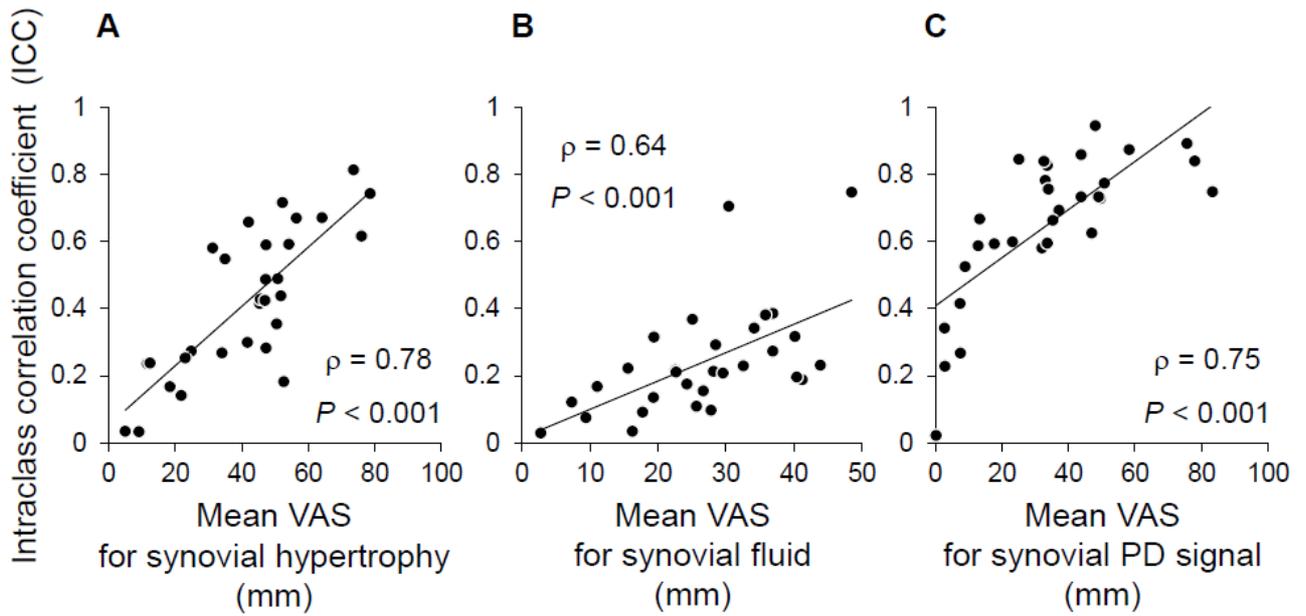


図2. 画像重症度と検者間一致性の関連



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)
分担研究報告書

関節超音波検査の画像的寛解判断に関する滑膜血流シグナルの意義

研究協力者 谷村 一秀 北海道内科リウマチ科病院 院長
分科会長・研究分担者 小池 隆夫 NTT 東日本札幌病院院長、北海道大学名誉教授

研究要旨

関節リウマチ (RA) は、Treat to target(T2T) の治療概念の啓蒙に伴って、従来より早期における RA 診断法、また、関節炎の正確な評価法の重要性に注目が集まっている。関節炎を客観的に評価するには画像診断法が有用であるが、中でも特に関節超音波検査は、既に RA 実地診療では応用され、日本にも広まりつつある。炎症を起こした関節では、関節空内に異常な血流が生じる。この血流を評価することにより、炎症程度を評価することが可能である。関節超音波検査は個々の関節の詳細な構造と、関節炎を反映する異常血流を描出することが可能である。この異常血流の数値的評価法には、肉眼的に半定量 4 段階スコアで評価する方法がある。この方法では、適切な教育下では判断結果は安定し、信頼性のある評価が得られるとされている。この方法は特に特殊なソフトウェア、機器は必要ないことから普及しやすい特徴をもつ。しかしながら、肉眼的判別という問題から、評価は 4 段階が限界であり、これが実臨床において有用かどうかについてはまだ検証段階にある。我々は、詳細な滑膜血流の評価が可能で定量法を確立している。同方法を使用して半定量スコアの妥当性と、更には診断、評価法への有用性を検討した。

診断に対する検討として、予備検討では活動性 RA の手指単関節 (MCP,PIP) に対して半定量 4 段階評価と、定量評価を行い両者を比較した結果、半定量スコア Grade 0, 1, 2, 3 は定量測定において明瞭に区分されることが判明した。次に診断未確定患者の各々の手指関節の定量数値総和を算出し、最終診断でこれらの群より RA 群、non-RA 群の二群に分類した後、両群の定量数値総和を比較した。この二群を分類する理想的カットオフ値を算出したところ、この数値は半定量スコア Grade 2 の定量域下限とほぼ一致することが判明した。

評価に対する検討として、活動性 RA の手指単関節 (MCP,PIP) に対して定量評価を行った。治療開始前-8 週間の血流変化率を単関節毎に算出した。また治療開始前-20 週間の骨破壊進行度を算出し比較した。この結果、治療開始前-8 週間で滑膜血流は 70%改善を達成すると 20 週後、有意差をもって予後が改善することが判明した。更に、残存した滑膜血流陽性関節では予後不良であることが示唆された。今回は、治療開始時点ではなく、臨床的寛解・低活動が一年は維持されている症例に注目した。これらの症例では関節痛や腫脹などの症状は低下しているが、中に滑膜血流陽性関節が認められる。これらの血流レベルと骨破壊進行度を比較したところ、血流陽性関節は予後不良であり、血流レベルに関わらず骨破壊が進行することが判明した。我々の一連の研究から、RA では治療により、臨床的寛解、低活動を達成した症例でも滑膜血流陽性関節は予後不良であり、これは維持されている可能性が考えられた。

A. 研究目的

関節超音波検査における評価法の統一化と普及を目指す。関節リウマチ(RA)では、関節超音波検査は関節の詳細構造と、関節炎を反映する異常血流を描出することが可能である。滑膜異常血流の評価法には半定量 4 段階スコアが普及してきているが、この臨床的有用性は未知である。我々は、滑膜異常血流定量法を考案し、同方法を使用して半定量スコアの妥当性をまず報告した。更に治療で臨床的改善と同時に、滑膜血流陽性関節が低下・消失した関節は予後良好であり、一方残存した関節は予後不良であることを見出した。臨床的低活動で滑膜血流陽性関節では腫脹や疼痛などの症状は低下、もしくは消失しており、sub-clinical synovitis と呼ばれる。臨床的低活動を維持している期間で、関節における滑膜血流の経過と骨破壊進

行度を詳細に検討した。

B. 研究方法

検討:臨床的寛解、低活動を維持している RA 患者 15 症例を対象とした。治療開始前、8、20、52 週に手指関節 (MCP, PIP) に対して関節血流値を測定した。治療開始前、52 週後に両手の単純 X 線写真を施行し、Genant-modified Sharp Score により骨破壊進行度を評価した。

画像検査:関節超音波検査は同法に熟練した 3 名の検査技師が施行した。使用機器は 13MHz リニア型探触子 (HITACHI EUP-L34P, HITACHI)、超音波断層装置 (HITACHI EUB-6500, HITACHI) を使用した。本体に装

備する Vascularity mode を使い、寸法を固定した方形 ROI 内の血流ピクセルを測定し、関節血流値とした。統計解析:統計解析には、EXCEL プログラム(Microsoft)、MedCalc プログラム (MedCalc Software)を使用した。

(倫理面への配慮)

本研究プロトコールは病院倫理委員会で承認され、全症例が同意を取得後、本研究に参加している。

患者には、検査、治療内容、研究成果の学会発表についてインフォームドコンセントを得ている。また本邦における保険診療に従った検査、治療を行っている。

C. 研究結果

結果:観察期間内で臨床的低活動が維持された。観察期間中に一度でも血流陽性であった関節の比率は 17.7%であった。MCP 関節、PIP 関節各々において、滑膜血流陽性関節は、陰性関節と比較して有意差をもって骨破壊が進行した。それぞれの関節において滑膜血流定量値の累積総和を算出し、骨破壊進行度と比較したところ関連は認めなかった。

D. 考察

本研究の結果から

Treat to Target (T2T) 治療概念より、RA は臨床的寛解、低活動を達成後に、維持する必要がある。今回、臨床的寛解、低活動の維持期に、関節超音波検査を定期的に施行したコホートを検討した。この結果、観察期間中に滑膜血流陽性であった関節は、陰性関節と比較して骨破壊が進行した。滑膜血流の累積値と、骨破壊進行度には関連が認められなかった。この結果は、滑膜血流は低レベルであっても骨破壊リスクがある危険性を示している。前報告では、活動期から臨床的寛解・低活動を達成した期間内の症例群を報告し、今回は、臨床的寛解、低活動維持期の症例群について報告した。両レポートで報告した滑膜血流陽性関節は、共通して臨床症状が低下しており、その血流レベルに関わらず骨破壊が進行するという特徴が認められた。両者は関連が疑われる。つまり治療により活動期から臨床的寛解、低活動達成後、更には維持期に残存した滑膜血流陽性関節は持続する可能性が考えられた。治療により反応しなかった関節は、そのまま残存し、臨床的基準を維持しても消失しない危険性を示唆する。この結果は、多施設長期研究により確認される必要があるが、AfterT2T のあり方や、臨床的寛解基準、治療方法自体にも影響を与えるかもしれない。

E. 結論

関節超音波検査による滑膜血流の観察は、臨床的寛解の次の段階である局所の炎症コントロールの必要性について重要な情報を与えられた。

局所の滑膜血流の消失をもって、関節リウマチの病的関

節破壊の停止と判断することが重要になる可能性がある。滑膜血流変化を含めた、T2T アプローチが重要であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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 2nd metacarpophalangeal joint - Identification of the components which are reliable and influential on the global assessment of the whole joint. Arthritis Rheum. (in press.)

Koike T.

IgG4-related disease: why high IgG4 and fibrosis. Arthritis Res Ther. Jan 25; 15(1):103, 2013.

Fukae J, Isoe M, Kitano A, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Ito T, Mitsuzaki A, Shimizu M, Tanimura K, Matsushita 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

Fukae J, Tanimura K, Atsumi T, Koike.

Sonographic synovial vascularity of synovitis in rheumatoid arthritis Rheumatology Sep 13, 2013 (epub ahead of print)

坊垣幸,小池隆夫:「抗リン脂質抗体症候群」田中良哉編、(株)羊土社、東京:『免疫・アレルギー疾患イラストレイテッド』P141-145,2013.

2. 学会発表

Koike T: "Antiphospholipid syndrome: 30 years", 6th Autoimmunity Congress Asia. 2013/11/19-23. Hong Kong.

Koike T: "My contribution, my dream: 1983-2013", 14th

International Congress on Antiphospholipid Antibodies &
4th Latin American Congress on Autoimmunity.
2013/9/17-23. Rio de Janeiro. Brazil.

第 57 回日本リウマチ学会総会
関節リウマチにおける滑膜肥厚の定量測定
インドシアニンググリーン蛍光血流画像は手指異常滑膜
血流をとらえ評価することが可能である
低疾患活動性を得た関節リウマチ患者の手指関節炎
の変化。2013/4/18-20.京都.

H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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）
分担研究報告書

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
関節リウマチ診療拠点病院ネットワーク構築分科会

研究協力者 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
分科会長・研究分担者 小池 隆夫 NTT 東日本札幌病院院長、北海道大学名誉教授

研究要旨 関節超音波講習会を通じ関節リウマチ診療の標準化と質の向上、診療拠点病院の形成と施設間の連携に寄与するため、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た。日本リウマチ学会超音波標準化委員会との連携により、前年までに開始した初級者向け講習会を全国的に継続開催し、同じく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。

A. 研究目的

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とモデルを作成し、講習会を通じて関節リウマチ（RA）診療の標準化と質の向上、RAの専門診療拠点病院間のネットワーク構築に寄与する。

B. 研究方法

（1）初級者向け講習会の指針作成と実施；日本リウマチ学会（以下 JCR）関節リウマチ超音波標準化小委員会と本分科会の連携により、「JCR 関節超音波検査初心者向け講習会開催指針」に基づいた講習会を JCR 各支部で開催した。

（2）中上級者向け講習会の指針作成と実施；平成 24 年度に本分科会で作成した中上級者向け講習会開催に関する提言を基に、JCR 関節超音波標準化小委員会と本分科会の連携により中上級者向け講習会（以下アドバンスコース）を開催した。

（倫理面への配慮）

本研究は関節超音波講習会の指針立案、提言と実施を内容としており、医療行為をはじめとする、研究対象に対する介入を行っておらず、倫理的な問題は存在しない。

C. 研究結果

（1）平成 25 年度は JCR 全支部（九州沖縄、中国四国、近畿、関東で開催済み、年度内に北海道東北、中部でも予定）でカリキュラム、実習・座学所要時間、参加者数、講師数を標準化した講習会が開催されることとなった。応募者数は支部毎に定員の 1.2～3.1 倍で幅があり、既に開催済みの支部における参加者中 7～9 割が医師、残りが検査技師であった。講習会終了時に実施した参加者アンケートの結果、前年度開催した講習会での結果と同様に、各支部ともに講習会全体および講義、各検査部位の実習に対する満足度は良好であり、今後同様のプログラムでの継続が適当と思われた。

（2）前年度の本分科会による提言を基にアドバンスコース開催を立案、参加対象者は JCR 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こととした。平成 25 年 9 月 21 日から 2 泊 3 日の日程で JCR 関節リウマチ超音波標準化委員会により開催、参加者 39 名に対し、同委員会委員および委員推薦のエキスパートによる講義、実習が行われ、患者ボランティアを被験者とした実習も含まれた（図）。参加

者からは講義，実習ともに内容，資料，所要時間について良好なアンケート結果が得られ，年1回の開催を継続のうえ，知見を蓄積し今後改訂を重ねることを本分科会では勧奨することとした。

D. 考察

JCR 関節リウマチ超音波標準化小委員会との連携により，標準化された初心者向け講習会の定期開催が行われ，拠点病院における診療の質向上，標準化に寄与することが期待される。

またアドバンスコースを開催したことにより，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，診療の充実が図られることが予想される。また講習会を通じて研修修了者がお互いに連携をとることにより拠点病院間のネットワーク構築にも寄与することが可能と思われる。

今後は JCR など学会を主体として講習修了者を中心とした関節超音波実施者の登録，認定につなげることにより，関節超音波を実施可能な施設であることも基準のひとつとした拠点病院の確立や連携に本研

究成果が生かされることが期待される。

E. 結論

関節超音波検査に関する，標準化された初心者向け講習会およびアドバンスコースのカリキュラムが作成され，定期的な開催が実現した。本分科会での提言を基に JCR 関節リウマチ超音波標準化委員会による活動の継続が行われる予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図：アドバンスコースタイムテーブル

1日目	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	20:00	21:00	22:00
					開会式 機器の設定と機器間の違いならびに検査記録の方法について	講義 肘関節の解剖と標準スキャン(デモ)、病的所見とピットフォール	実習 肘関節の解剖と標準スキャン(デモ)、病的所見とピットフォール	実習 肩関節の解剖と標準スキャン(デモ)、病的所見とピットフォール	講義 Gradingの現状と限界	共催セミナー EULAR(臨床診断に関するレスポンスセッション)	講義 関節超音波所見の重症度分類の実際【グレーディング大会】			
2日目	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	20:00	21:00	22:00
		講義 Global score について	実習 腕関節の解剖と標準スキャン(デモ)、病的所見とピットフォール	実習 足趾関節の解剖と標準スキャン(デモ)、病的所見とピットフォール	共催セミナー 「関節超音波検査の診療へのフィードバック」	実習 RA患者 パワードラによる評価とディスカッション	実習 RA患者 パワードラによる評価とディスカッション	写真撮影	講義 RAと鑑別すべき疾患の超音波所見	実習 足関節の解剖と標準スキャン(デモ)、病的所見とピットフォール	共催セミナー 「RAと関節超音波検査に関するトピックス」	フリーディスカッション		
3日目	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00	14:00	15:00	16:00	17:00	18:00	19:00	20:00	21:00	22:00
		講義 実臨床での応用と問題点・課題	講義 臨床研究での応用	講義 関節穿刺への応用	実習 ガイド下穿刺のイントロダクション	まとも 閉会式								

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）
分担研究報告書

関節超音波検査を用いた早期関節リウマチの分類（診断）基準（新 Nagasaki criteria）の
有用性の検討

研究協力者	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
分科会長・研究分担者	小池 隆夫	NTT 東日本札幌病院院長、北海道大学名誉教授
協力者	川尻真也	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科公衆衛生学分野 助教
	玉井慎美	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座 助教
	藤川敬太	健康保険諫早総合病院
	上谷雅孝	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科放射線診断治療学分野 教授
	青柳 潔	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科公衆衛生学分野 教授

研究要旨

私たちは両側手指22関節の超音波検査を施行し、パワードブラ(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 [新 Nagasaki criteria:Kawashiri SY, et al. Mod Rheumatol. 2013 Jan;23(1):36-43.]。今年度は新 Nagasaki criteria を当施設とは別のリウマチ専門施設(関節エコーの経験が豊富なリウマチ専門医が勤務する総合病院)での検証を行った。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、2010 RA 分類基準などを含めて総合的に診断された。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関連することも明らかとなった。以上の結果より、関節超音波検査は RA の分類・診断・治療反応の判定に極めて有用であり、今後はこれら知見を、本邦各地域の RA 診療拠点病院とのネットワークで、より多数の施設・症例で検証・評価し、そのエビデンスを確立する時期に来ていると考えられた。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)の治療目標は関節破壊の抑制であり、それには早期からの適切な診断とフォローアップが肝要となる。私たちは両側手指22関節の超音波検査を施行し、パワードブラ(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[新 Nagasaki criteria:Kawashiri SY, et al. Mod Rheumatol. 2013 Jan;23(1):36-43. 新 Nagasaki criteria]。今年度は新 Nagasaki criteria の検証を中心に解析した。

B. 研究方法

1. 新 Nagasaki criteria は最初に2010 RA 分類基準を適応、これを満たさない場合に関節滑膜炎 PD グレード2 以上を適応するものである(両側手指の22関節を撮像:図1)。今回の新 Nagasaki criteria の検証は、JCR リウマチ指導医/専門医と JCR 九州・沖縄支部関節超音波検査講習会トレーナー(リウマチ専門医)が在籍する総合病院における早期関節症193症例を対象に検証した。この193症例は2010 RA 分類基準などを含めて総合的に診

断された。

2. Preliminary な解析ではあるが、当施設で生物学的製剤が導入された 29 症例の PD シグナル(トータル PD 値)と DAS28 の関連を評価した。

(倫理面への配慮)

上記の研究は長崎大学病院および当該施設の臨床研究倫理委員会の承認および文書での研究への同意を得ている。

C. 研究結果

1. 新 Nagasaki criteria の検証

リウマチ指導医/専門医が DMARDs を導入した症例をゴールドスタンダード RA と判断した。図 2 に示すように、PD グレード 2 以上は RA と non-RA の鑑別に有用と考えられた。今回の検討でも、PD グレード 2 以上を組み合わせることで、RA 診断の感度は 80.7%から 98.2%に上昇した。また、これは発症 6 ヶ月未満の 109 症例に限っても有用で(図 3)、自己抗体(RF もしくは ACPA)陰性の 77 症例に対する評価も同様であった。一方、トータル GS スコアとトータル PD スコアは RA より有意に低値ではあるが、PD グレード 2 以上を呈する non-RA 症例も散見され(図 4)、RA の診断は総合的に行うべきことも確認された。

2. 生物学的製剤の治療反応の評価

生物学的製剤導入 3 ヶ月後のトータル PD スコアの変化と 3 ヶ月後および 6 ヶ月後の DAS EULAR 改善との関連を評価した。図 5 に示すように、トータル PD スコアは Good/Moderate response 群では減少し、No response 群では上昇を認めた。

D. 考察

2010 RA 分類基準と関節超音波 PD グレード 2 以上の組み合わせで RA を分類・診断する新 Nagasaki criteria は、発症早期および自己抗体陰性症例においても、効率よく RA を分類・診断できると考えられた。また、トータル PD スコアは生物学的製剤に対する臨床的治療反応とも相関し、PD シグナルは抗リウマチ治療評価に有用であることも示唆された。

E. 結論

今回の検討で新 Nagasaki criteria の有用性が検証された。また、分類・診断に加え、PD は抗リウマチ治療反応の評価にも重要であり、今後はこれら知見を、本邦各地域の RA 診療拠点病院とのネットワークで、より多数の施設・症例で検証・評価し、そのエビデンスを確立する時期に来ていると考えられた。図 6 にその評価すべき内容を示した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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 magnetic resonance imaging-proven osteitis in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. In Press.
- 2) 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, Eguchi K, Kawakami A. Ultrasonographic examination of rheumatoid arthritis patients who are free of physical synovitis: power Doppler subclinical synovitis is associated with bone erosion. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Dec 5.
- 3) Kawashiri SY, Arima K, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Tamai M, Nakamura H, Kawakami A. Presence of ultrasound subclinical synovitis and increment of serum vascular endothelial growth factor in a patient with rheumatoid arthritis achieved in sustained clinical remission by treatment with adalimumab and

methotrexate. Mod Rheumatol. 2013 Jan

- 4) Kawashiri SY, Fujikawa K, Nishino A, Suzuki T, Okada A, Nakamura H, Kawakami A. Usefulness of ultrasonography-proven tenosynovitis to monitor disease activity of a patient with very early rheumatoid arthritis treated by abatacept. Mod Rheumatol. 23 (3): 582-586, 2013.
- 5) Kawashiri SY, Suzuki T, Okada A, Yamasaki S, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Mizokami A, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. Musculoskeletal ultrasonography assists the diagnostic performance of the 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 23 (1): 36-43, 2013.

2. 学会発表

- 1) 川尻真也, 鈴木貴久, 上谷雅孝, 青柳 潔, 川上 純. ACUSON S2000 ABVS (Automated Breast Volume Scanner) を用いた関節リウマチ患者における手指関節自動スキャンの検討. 第110回日本内科学会総会・講演会. 2013/4/12-4/14.
- 2) Kawashiri S, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Iwamoto N, Ichinose K, Arima K, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. THE SEVERITY OF SYNOVIAL INFLAMMATION ASSESSED BY MUSCULOSKELETAL ULTRASONOGRAPHY CORRELATES WITH THAT OF OSTEITIS ASSESSED BY MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. Annual European Congress of Rheumatology 2013. 2013/6/12-6/15.
- 3) 藤川敬太, 塚田敏昭, 峰 雅宣, 川尻真也, 中村

英樹, 川上 純. リウマチ性疾患の診断における関節超音波の有用性. 第34回九州リウマチ学会. 2013/9/7-9/8.

- 4) Tamai M, Kita J, Nakashima Y, Suzuki T, Nishino A, Horai Y, Okada A, Koga T, Kawashiri S, Iwamoto N, Ichinose K, Arima K, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Fukushima A, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. Combination Of Magnetic Resonance Imaging-Proven Osteitis With 2010 RA Classification Criteria Improves The Diagnostic Probability Of Early Rheumatoid Arthritis Whose Disease Duration Less Than 6 Months. 2013 ACR/ARHP Annual Meeting 13. 2013/10/25-10/30.
- 5) 西野文子, 川尻真也, 高谷亜由子, 鈴木貴久, 中島好一, 寶來吉朗, 岩本直樹, 一瀬邦弘, 玉井慎美, 有馬和彦, 中村英樹, 折口智樹, 川上 純. 関節リウマチ患者においてアダリムマブ治療反応性を予測する関節エコー所見の検討. 第28回日本臨床リウマチ学会. 2013/11/30-12/1.

H. 知的財産権の出願・登録

- 1) 特許取得
なし。
- 2) 実用新案登録
なし。
- 3) その他
なし。

図1. 撮像した22関節

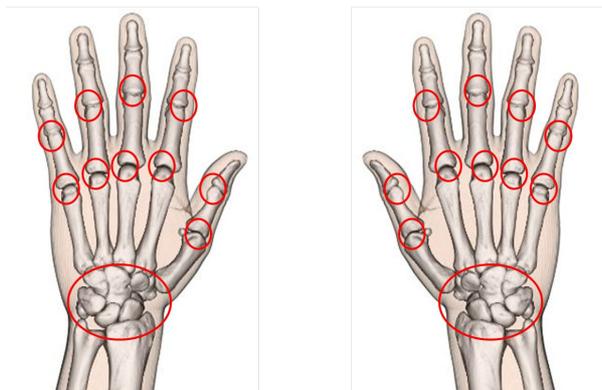


図4. PD ≥ grade2のnon-RA

	UA	PMR	IBD	SLE	RS3PE	PsA	痛風	ReA	計	RA
n	7	2	2	1	1	1	1	1	16	64
RF	1	0	0	0	0	1	0	0	13%	45%
ACPA	0	0	0	0	0	0	0	0	0%	41%
CRP	3	2	2	1	1	1	1	1	75%	55%
ESR	0	NT	0	1	1	1	1	1	31%	48%
2010分類基準	0	0	0	0	1	1	0	1	19%	81%
GS最大	2.1	2	2.5	2	2	2	3	2	2.2	2.5
総GS	5.6	5.5	7	2	24	8	3	4	6.6	10.4
総PD	3.3	4	3.5	2	20	4	2	3	4.3	6.7

□ P<0.05

図2. 全症例のPD最大値

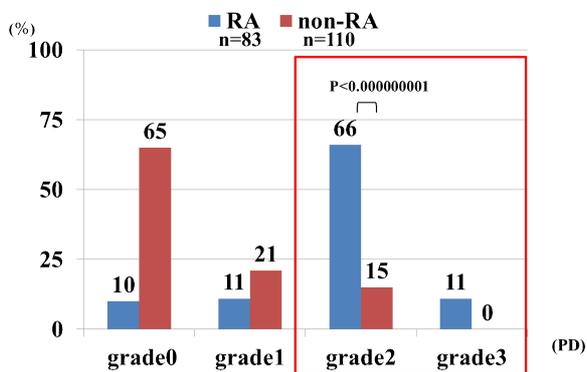
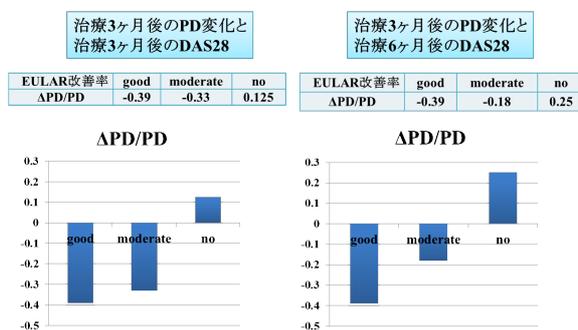


図5. 関節超音波滑膜炎スコアと臨床経過の関連性の検討



関節超音波のPDスコアの改善率はEULAR改善率とよく関連していた。

図3. New Nagasaki Criteria-Ultrasound

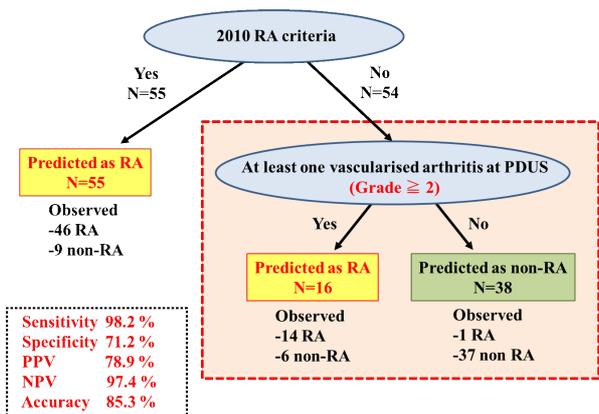
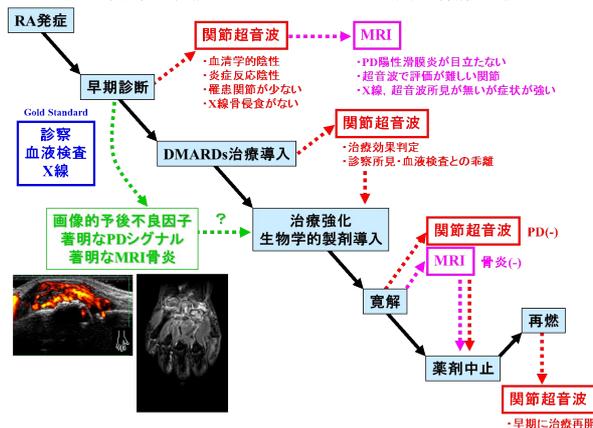


図6. 関節超音波を用いたRAの診断・治療・薬効評価



研究成果の刊行に関する一覧表(平成25年度)

研究代表者氏名:宮坂信之

1/2

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Takamura A, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Seto Y, Atsumi T, Dohi M, Koike T, <u>Miyasaka N</u> , 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
2	Harigai M, Takamura A, Atsumi T, Dohi M, Hirata S, Kameda H, Nagasawa H, Seto Y, Koike T, <u>Miyasaka N</u> .	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
3	Takeuchi T, Matsubara T, Nitobe T, Suematsu E, Ohta S, Honjo S, Abe T, Yamamoto A, <u>Miyasaka N</u> : 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
4	Matsubara T, Yamana S, Takeuchi T, Kondo H, Kohsaka H, Ozaki S, Hashimoto H, <u>Miyasaka N</u> , 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
5	Takeuchi T, Harigai M, Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, <u>Miyasaka N</u> , 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
6	Takeuchi T, <u>Miyasaka N</u> , 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
7	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, <u>Miyasaka N</u> , 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
8	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, <u>Miyasaka N</u> , 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
9	Tanaka Y, Kawai S, Takeuchi T, Yamamoto K, <u>Miyasaka N</u> .	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
10	Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, <u>Miyasaka N</u> , 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.	73(3).	536-43	2014
11	Matsuo Y, Mizoguchi F, Kohsaka H, Ito E, Eishi Y, <u>Miyasaka N</u> .	Tocilizumab-induced immune complex glomerulonephritis in a patient with rheumatoid arthritis.	Rheumatology (Oxford)	52(7)	1341-1343	2013

研究成果の刊行に関する一覧表(平成25年度)

研究代表者氏名:宮坂信之

2/2

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
12	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, <u>Miyasaka N</u> , Yamauchi-Takahara K, Hirano T.	Disease-association analysis of an inflammation-related feedback loop.	Cell Rep.	3(3)	946-959	2013
13	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, <u>Miyasaka N</u> , Nanki T.	Necessity of lysophosphatidic acid receptor 1 for development of arthritis.	Arthritis Rheum.	65(8)	2037-2047	2013
14	Takeuchi T, Kawai S, Yamamoto K, Harigai M, Ishida K, <u>Miyasaka N</u> .	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
15	Takayasu A, Miyabe Y, Yokoyama W, Kaneko K, Fukuda S, <u>Miyasaka N</u> , Miyabe C, Kubota T, Nanki T.	CCL18 activates fibroblast-like synoviocytes in patients with rheumatoid arthritis.	J. Rheumatol.	40(6)	1026-1028	2013
16	Mizoguchi F, Murakami Y, Saito T, <u>Miyasaka N</u> , Kohsaka H.	miR-31 controls osteoclast formation and bone resorption by targeting RhoA.	Arthritis Res Ther.	15(5)	R102	
17	Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Iwai K, Sakamaki Y, van der Heijde D, <u>Miyasaka N</u> , 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]		
18	Harigai M, Mochida S, Mimura T, Koike T, <u>Miyasaka N</u> .	A proposal for management of rheumatic disease patients with hepatitis B virus infection receiving immunosuppressive therapy.	Mod. Rheumatol.	24(1)	1-7	2014
19	Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Sakamaki Y, van der Heijde D, <u>Miyasaka N</u> , 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]		
20	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, <u>Miyasaka N</u> , 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]		
21	Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, <u>Miyasaka N</u> , 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]		
22	Yamanaka H, Ishiguro N, Takeuchi T, <u>Miyasaka N</u> , 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]		

研究成果の刊行に関する一覧表(平成25年度)

研究分担者氏名:天野宏一

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Nakajima A, Saito K, Kojima T, <u>Amano K</u> , Yoshio T, Fukuda W, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S, Minota S, Takeuchi T, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H	No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from the biologics register of six rheumatology institutes in Japan.	Mod Rheumatol	23	945-952	2013
2	Nishimoto N, <u>Amano K</u> , Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, Iwamoto M, Kohsaka H, Kondo M, Matsubara T, Mimura T, Miyahara H, Ohta S, Saeki Y, Saito K, Sano H, Takasugi K, Takeuchi T, Tohma S, Tsuru T, Ueki Y, Yamana J, Hashimoto J, Matsutani T, Murakami M, Takagi N	Drug free REmission/low disease activity after cessation of tocilizumab (Actemra) Monotherapy (DREAM) study	Mod Rheumatol	24	17-24	2014
3	Nishimoto N, <u>Amano K</u> , Hirabayashi Y, Horiuchi T, Ishii T, Iwahashi M, Iwamoto M, Kohsaka H, Kondo M, Matsubara T, Mimura T, Miyahara H, Ohta S, Saeki Y, Saito K, Sano H, Takasugi K, Takeuchi T, Tohma S, Tsuru T, Ueki Y, Yamana J, Hashimoto J, Matsutani T, Murakami M, Takagi N	Retreatment efficacy and safety of tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis in recurrence (RESTORE) study	Mod Rheumatol	24	26-32	2014
4	5. Tanaka Y, Takeuchi T, <u>Amano K</u> , Saito K, Hanami K, Nawata M, Fukuyo S, Kameda H, Kaneko Y, Kurasawa T, Nagasawa H, Hoshi D, Sato E, Yamanaka H	Effect of interleukin-6 receptor inhibitor, tocilizumab, in preventing joint destruction in patients with rheumatoid arthritis showing inadequate response to TNF inhibitors	Mod Rheumatol	in press		2014
5	6. Kurasawa T, Nagasawa H, Kishimoto M, <u>Amano K</u> , Takeuchi T, Kameda H.	Addition of another disease-modifying anti-rheumatic drug to methotrexate reduces the flare rate within 2 years after infliximab discontinuation in patients with rheumatoid arthritis: An open, randomized, controlled trial	Mod Rheumatol	in press		2014
6	天野宏一	RA治療におけるDMARDsのアドヒアランス	薬理と治療	41	473-481	2013
7	天野宏一	薬物療法とその留意点;トシリズマブ	日本臨床	71	1238-1241	2013
8	天野宏一	わが国で開発された抗リウマチ薬～タクロリムスの有効性と安全性	月刊薬事	55	1522-1526	2013
9	天野宏一	イグラチモド	分子リウマチ治療	6	75-77	2013
10	天野宏一	早期リウマチ治療の重要性	Prog Med	33	1883-1886	2013
11	天野宏一	関節リウマチ	Keynote RA	2	4-10	2014
12						
13						
14						
15						

研究成果の刊行に関する一覧表(平成25年度)

研究分担者氏名:遠藤平仁

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	遠藤平仁	好酸球性筋膜炎の疫学診断と治療	リウマチ科	49(4)	443 - 447	2013
2	遠藤平仁	関節リウマチにおけるステロイドと消炎鎮痛剤	PROGRESS IN MEDICINE	33	1937 - 1940	2013
3	遠藤平仁	抗好中球細胞質抗体	内科	111(6)	1386	2013
4	遠藤平仁	炎症収束因子	日本臨床免疫学会誌	36(3)	156 - 161	2013
5	遠藤平仁	ベリムマブによるSLE治療	リウマチ科	50(5)	577 - 582	2013
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						

研究成果の刊行に関する一覧表(平成25年度)

研究分担者氏名:遠藤平仁

書籍					
書籍	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
			書籍名	出版地	ページ
1	遠藤平仁	全身性硬化症(強皮症)	永井良三、大田健編	南江堂	2013
			今日の治療と看護	東京	877 - 879
2	遠藤平仁	全身性強皮症、混合性結合組織病、多発性筋炎、皮膚筋炎	浦部晶夫、大田健、島田和幸、菅野健太郎	南江堂	2013
			今日の処方	東京	669 - 676
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					

研究成果の刊行に関する一覧表(平成25年度)

研究分担者氏名:金子祐子

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Kaneko Y, Kondo H, Takeuchi T.	American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism remission criteria for rheumatoid arthritis maintain reliable performance when evaluated in 44 joints.	J Rheumatol	40	1254-1258	2013
2	Mitsunaga S, Hosomichi K, Okudaira Y, Nakaoka H, Kunii N, Suzuki Y, Kuwana M, Sato S, Kaneko Y, Homma Y, Kashiwase K, Azuma F, Kulski JK, Inoue I, Inoko H.	Exome sequencing identifies novel rheumatoid arthritis-susceptible variants in the BTNL2.	J Hum Genet.	58	210-215	2013
3	Nishina N, Kaneko Y, Kameda H, Kuwana M, Takeuchi T.	Reduction of plasma IL-6 but not TNF- by methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: a potential biomarker for radiographic progression.	Clin Rheumatol	32	1661-1666	2013
4	Tanaka Y, Takeuchi T, Amano K, Saito K, Hanami K, Nawata M, Fukuyo K, Kameda H, Kaneko Y, Kurasawa T, Nagasawa H, HoshiD, Sato E, Yamanaka H.	Effect of interleukin-6 receptor inhibitor, tocilizumab, in preventing joint destruction in patients with rheumatoid arthritis showing inadequate response to TNF inhibitors.	Mod Rheumatol.	Epub		2013
5	Nishimoto T, Seta N, Anan R, Yamamoto T, Kaneko Y, Takeuchi T, Kuwana M.	A single nucleotide polymorphism of TRAF1 predicts the clinical response to anti-TNF treatment in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Clin Exp Rheumatol	Epub		2013
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						

研究成果の刊行に関する一覧表(平成25年度)

研究分担者氏名: 鎌谷直之

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	鎌谷直之	確率を真に理解するには	BIO Clinica	28	13	2013
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						

研究成果の刊行に関する一覧表(平成25年度)

研究分担者氏名:川上 純

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	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, <u>Kawakami A.</u>	Synovial inflammation assessed by ultrasonography correlates with magnetic resonance imaging-proven osteitis in patients with rheumatoid arthritis.	Rheumatology		In Press	2013
2	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, Eguchi K, <u>Kawakami A.</u>	Ultrasonographic examination of rheumatoid arthritis patients who are free of physical synovitis: power Doppler subclinical synovitis is associated with bone erosion.	Rheumatology		In Press	2013
3	Kawashiri SY, Arima K, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Tamai M, Nakamura H, <u>Kawakami A.</u>	Presence of ultrasound subclinical synovitis and increment of serum vascular endothelial growth factor in a patient with rheumatoid arthritis achieved in sustained clinical remission by treatment with adalimumab and methotrexate.	Mod Rheumatol		In Press	2013
4	Kawashiri SY, Fujikawa K, Nishino A, Suzuki T, Okada A, Nakamura H, <u>Kawakami A.</u>	Usefulness of ultrasonography-proven tenosynovitis to monitor disease activity of a patient with very early rheumatoid arthritis treated by abatacept.	Mod Rheumatol	23 (3)	582-586	2013
5	Kawashiri SY, Suzuki T, Okada A, Yamasaki S, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Mizokami A, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, <u>Kawakami A.</u>	Musculoskeletal ultrasonography assists the diagnostic performance of the 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol	23 (1)	36-43	2013
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						

研究成果の刊行に関する一覧表(平成25年度)

研究分担者氏名:川人 豊

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	山本相浩、川人 豊	治療の実際 関節リウマチの早期診断と治療戦略	臨床と研究	90(1)	114-118	2013
2	川人 豊	DMARDsの使い方 タクロリムス水和物Tacrolimus hydrate(プログラフ)	クリニシアン	60(2)	177-181	2013
3	山本相浩、川人 豊	関節リウマチの診断・治療:up to dateベストの寛解基準とは?	Mebio	30(2)	39-44	2013
4	河野正孝、川人 豊	膠原病・リウマチ性疾患と腎病変	京都府立医科大学雑誌	122(2)	75-81	2013
5	川人 豊	インフリキシマブ	アレルギーと臨床	33(14)	17-21	2013
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						

研究成果の刊行に関する一覧表(平成25年度)

研究分担者氏名: 川人豊

書籍

	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
			書籍名	出版地	ページ
1	川人豊	抗炎症作用、鎮痛作用	石黒直樹, 川合眞一, 森田育男, 山中寿	メディカルレビュー社	2013
			ファーマナビゲーター COX-2阻害薬	東京	58-73
2	川人豊	COX-2阻害薬Q&A 低容量アスピリンとの併用の是非について教えてください.	石黒直樹, 川合眞一, 森田育男, 山中寿	メディカルレビュー社	2013
			ファーマナビゲーター COX-2阻害薬	東京	376-379
3	川人豊	早期診断と確定診断	村澤 章, 元木絵美	羊土社	2013
			リウマチ看護パーフェクトマニュアル	東京	25-32
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					

研究成果の刊行に関する一覧表(平成25年度)

研究分担者氏名: 岸本暢将

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Yoshida K, Sung YK, Kavanaugh A, Bae SC, Weinblatt ME, Kishimoto M. et al	Biologic discontinuation studies: a systematic review of methods	Ann Rheum Dis	online first on May 30	online first on May 30	2013(H25)
2	Yoshida K, Radner H, Kavanaugh A, Sung YK, Bae SC, Kishimoto M. et al	Use of data from multiple registries in studying biologic discontinuation: challenges and opportunities.	Clin Exp Rheumatol	In press	In press	2013(H25)
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						

研究成果の刊行に関する一覧表(平成25年度)

研究分担者氏名:小池隆夫

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Kamishima T, Kato M, Atsumi T, <u>Koike T</u> , 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
2	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, <u>Koike T</u> .	Ultrasound assessment of synovial pathologic features in rheumatoid arthritis using comprehensive multi-plane images of the 2nd metacarpophalangeal joint - Identification of the components which are reliable and influential on the global assessment of the whole joint.	Arthritis Rheum		in press	2013
3	<u>Koike T</u> .	IgG4-related disease: why high IgG4 and fibrosis.	Arthritis Res Ther	15(1)	103	2013
4	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, <u>Koike T</u> .	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
5	Fukae J, Tanimura K, Atsumi T, <u>Koike T</u> .	Sonographic synovial vascularity of synovitis in rheumatoid arthritis.	Rheumatology		in press	
6	Ikeda K, Seto Y, Ohno S, Sakamoto F, Henmi M, Fukae J, Narita A, Nakagomi D, Nakajima H, Tanimura K, <u>Koike T</u> .	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	
7	Ikeda K, <u>Koike T</u> , Wakefield R, Emery P.	Is the glass half full or half empty?	Arthritis Rheum		in press	
8	Takamura A, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Seto Y, Atsumi T, Dohi M, <u>Koike T</u> , Miyasaka N,	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
9	Harigai M, Takamura A, Atsumi T, Dohi M, Hirata S, Kameda H, Nagasawa H, Seto Y, <u>Koike T</u> , 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.	23(2)	284-96	2013
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						

研究成果の刊行に関する一覧表(平成25年度)

研究分担者氏名:小池隆夫

書籍

	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
			書籍名	出版地	ページ
1	坊垣 幸、小池隆夫	抗リン脂質抗体症候群	免疫・アレルギー疾患	株)羊土社	2013
			イラストレイテッド	東京	141-145
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					

研究成果の刊行に関する一覧表(平成25年度)

研究分担者氏名:小嶋俊久

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Masayo Kojima MD, PhD, <u>Toshihisa Kojima MD, PhD</u> , Sadao Suzuki MD, PhD, Nobunori Takahashi MD, PhD, Koji Funahashi MD, PhD, Daizo Kato MD, Masahiro Hanabayashi MD, Shinya Hirabara MD, PhD, Shuji Asai MD, PhD, and Naoki Ishiguro MD, PhD	Alexithymia, Depression, Inflammation and Pain in Patients with Rheumatoid Arthritis.	Arthritis Care & Research.	in press		2013
2	Takahashi N, <u>Kojima T</u> , Kaneko A, Kida D, Hirano Y, Fujibayashi T, Yabe Y, Takagi H, Oguchi T, Miyake H, Kato T, Fukaya N, Ishikawa H, Hayashi M, Tsuboi S, Kanayama Y, Kato D, Funahashi K, Matsubara H, Hattori Y, Hanabayashi M, Hirabara S, Terabe K, Yoshioka Y, Ishiguro N.	Clinical efficacy of abatacept compared to adalimumab and tocilizumab in rheumatoid arthritis patients with high disease activity.	Clin Rheumatol.	Epub ahead of print		2013
3	<u>小嶋俊久</u>	特集【TNF 阻害薬の10年】関節手術を減らすことができたか	分子リウマチ治療	6(3)	19-21	2013
4	<u>小嶋俊久</u>	(最新基礎科学)【知っておきたい】JAK阻害剤トファシチニブ(tofacitinib)	臨床整形外科	48(6)	564-569	2013
5	Hayashi M, Kuraishi H, Masubuchi T, Furihata K, Aida Y, Kobayakawa T, Deguchi M, <u>Kojima T</u> , Ishiguro N, Kanamono T.	A Fatal Case of Relapsing Pneumonia Caused by Legionella pneumophila in a Patient with Rheumatoid Arthritis After Two Injections of Adalimumab.	Clin Med Insights Case Rep.	12	101-6	2013
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						

研究成果の刊行に関する一覧表(平成25年度)

研究分担者氏名:小嶋俊久

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
1 小嶋俊久、石黒直樹	ケースから学ぶ上手な薬物療法 3. etanerceptが効果的であった ケース(ケース1/ケース2/ケース3)		南江堂	2013
		関節リウマチ治療実践バイブル	東京	220-224
2 小嶋俊久、石黒直樹	I 押さえておくべき基本知識 6. 関節 の構造と機能		南江堂	2013
		関節リウマチ治療実践バイブル	東京	16-18
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				

研究成果の刊行に関する一覧表(平成25年度)

研究分担者氏名:小嶋 雅代

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	小嶋 雅代, 小嶋 俊久, 難波 大夫, 茂木 七香, 大谷 尚, 高橋 伸典, 加藤 大三, 舟橋 康治, 松原 浩之, 服部 陽介, 石黒 直樹	関節リウマチ患者は薬物治療の変化をどのように感じているか フォーカスグループによる質的研究	中部リウマチ	43	17-20	2013
2	小嶋 雅代	周術期患者における死亡率と心血管イベントの発現	リウマチ科	49	471-478	2013
3	Kojima M, Kojima T, Suzuki S, Takahashi N, Funahashi K, Kato D, Hanabayashi M, Hirabara S, Asai S, Ishiguro N.	Alexithymia, Depression, Inflammation and Pain in Patients with Rheumatoid Arthritis.	Arthritis Care Res			in Press
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						

研究成果の刊行に関する一覧表(平成25年度)

研究分担者氏名: 中山健夫

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	中山健夫	臨床研究における利益相反(COI)マネジメントの重要性	臨床栄養	122	408-9	2013
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						

研究成果の刊行に関する一覧表(平成25年度)

研究分担者氏名: 西田圭一郎

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	那須 義久, 西田 圭一郎	上肢のリウマチ診断と治療, II 治療 生物学的製剤が与えたリウマチ関節外科手術の変化	関節外科	32(4)	382-388	2013
2	Nishida K, Nasu Y, Hashizume K, Nakahara R, Ozawa M, Harada R, Machida T, Ozaki T	Abatacept management during the perioperative period in patients with rheumatoid arthritis: report on eight orthopaedic procedures	Mod Rheumatol			2013
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						

研究成果の刊行に関する一覧表(平成25年度)

研究分担者氏名: 針谷正祥

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	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, <u>Harigai M</u> .	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)	1085-93	2013
2	<u>Harigai M</u> , 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.	23(2)	284-96	2013
3	Takeuchi T, <u>Harigai M</u> , Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Oba T, Yoshinari T, Baker D, the 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, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled GO-MONO study through 24 weeks.	Ann Rheum Dis.	72(9)	1488-95	2013
4	Takamura A, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Seto Y, Atsumi T, Dohi M, Koike T, Miyasaka N, <u>Harigai M</u> .	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
5	Takeuchi T, <u>Harigai M</u> , Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Oba T, Yoshinari T, Baker D	Golimumab monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior treatment with disease-modifying antirheumatic drugs: results of the phase 2/3, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled GO-MONO study through 24 weeks	Ann Rheum Dis.	72(9)	1488-95	2013
6	Kawasaki A, Inoue N, Ajimi C, Sada K, Kobayashi, Yamada H, Furukawa H, Sumida T, Tohma S, Miyasaka N, Matsuo S, Ozaki S, Hashimoto H, Makino H, <u>Harigai M</u> , Tsuchiya N	Association of IRF5 polymorphism with MPO-ANCA positive vasculitis in a Japanese population	Genes Immun	advance online publication	advance online publication	2013
7	<u>針谷正祥</u>	結節性多発動脈炎(特集 血管炎の診断と治療-新分類CHCC2012に沿って)	医学のあゆみ	246(1)	21-26	2013
8	Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, Casado G, Detert J, El-Zorkany B, Emery P, Hajjaj-Hassouni N, <u>Harigai M</u> , 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.	73 (1)	Aug-66	2014
9	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, <u>Harigai M</u> 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]	
10						
11						

研究成果の刊行に関する一覧表(平成25年度)

研究分担者氏名: 針谷正祥

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
1 針谷正祥	ステロイドと他剤との相互作用	宮坂信之	新興医学出版社	2013
		ポケットサイズのステロイド診療マニュアル	東京	27-32
2 針谷正祥	治療につながる診断力	竹内勤	南江堂	2013
		関節リウマチ治療【実践バイブル】	東京	23-27
3 針谷正祥	既往感染例におけるHBV再活性化の実態と対策 リウマチ性疾患・自己免疫疾患	持田智	医薬ジャーナル社	2013
		de novo B型肝炎(HBV再活性化予防のための基礎知識)	大阪	146-153
4 針谷正祥	サイトカイン(基礎編 免疫のしくみ)	田中良哉	羊土社	2013
		免疫・アレルギー疾患イラストレイテッド	東京	77-86
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				

研究成果の刊行に関する一覧表(平成25年度)

研究分担者氏名: 平田 信太郎

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Takamura A, <u>Hirata S</u> , 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	297-303.	2013
2	Harigai M, Takamura A, Atsumi T, Dohi M, <u>Hirata S</u> , 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.	23	284-96.	2013
3	Yamamoto S, Okada Y, Mori H, <u>Hirata S</u> , Saito K, Inokuchi N, Tanaka Y.	Successful treatment of osteomalacia caused by renal tubular acidosis associated with Sjögren's syndrome.	Mod Rheumatol.	23	401-5.	2013
4	Tsuboi H, Hagiwara S, Asashima H, Umehara H, Kawakami A, Nakamura H, Sano H, Tsubota K, Ogawa Y, Takamura E, Saito I, Inoue H, Nakamura S, Moriyama M, Takeuchi T, Tanaka Y, <u>Hirata S</u> , Mimori T, Matsumoto I, Sumida T.	Validation of different sets of criteria for the diagnosis of Sjögren's syndrome in Japanese patients.	Mod Rheumatol.	23	219-25.	2013
5	<u>Hirata S</u> , Dirven L, Shen Y, Centola M, Cavet G, Lems WF, Tanaka Y, Huizinga TW, Allaart CF.	A multi-biomarker score measures rheumatoid arthritis disease activity in the BeSt study.	Rheumatology (Oxford).	52	1202-7.	2013
6	Kubo S, Saito K, <u>Hirata S</u> , Fukuyo S, Yamaoka K, Sawamukai N, Nawata M, Iwata S, Mizuno Y, Tanaka Y.	Abatacept inhibits radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of 6 months of abatacept treatment in routine clinical practice. The ALTAIR study.	Mod Rheumatol.	24	42-51	2013
7	Tanaka Y, <u>Hirata S</u> , Saleem B, Emery P.	Discontinuation of biologics in patients with rheumatoid arthritis.	Clin Exp Rheumatol.	31	S22-27	2013
8	<u>Hirata S</u> , Saito K, Kubo S, Fukuyo S, Mizuno Y, Iwata S, Nawata M, Sawamukai N, Nakano K, Yamaoka K, Tanaka Y.	Discontinuation of adalimumab after attaining disease activity score 28-erythrocyte sedimentation rate remission in patients with rheumatoid arthritis (HONOR study): an observational study.	Arthritis Res Ther.	15	R135.	2013
9	Tanaka Y, <u>Hirata S</u> .	Is It Possible to Withdraw Biologics From Therapy in Rheumatoid Arthritis?	Clin Ther.	35	2028-35	2013
10	平田 信太郎, 田中 良哉	[TNF阻害薬を見極める] アダリムマブ	Rheumatology Clinical Research	2	15-20	2013
11	平田 信太郎, 田中 良哉	[関節リウマチ治療における生物学的製剤に関する新知見] セルトリズマブ: 最近の新知見	リウマチ科	50	80-85	2013
12	平田 信太郎, 田中 良哉	[話題] MBDAスコアによるRA活動性評価	リウマチ科	50	618-622	2013
13	Tanaka Y, <u>Hirata S</u> , Kubo S, Fukuyo S, Hanami K, Sawamukai N, Nakano K, Nakayamada S, Yamaoka K, Sawamura F, Saito K.	Discontinuation of adalimumab after achieving remission in patients with established rheumatoid arthritis: 1-year outcome of the HONOR study.	Ann Rheum Dis.		in press	
14	Tsuboi H, Asashima H, Takai C, Hagiwara S, Hagiya C, Yokosawa M, Hirota T, Umehara H, Kawakami A, Nakamura H, Sano H, Tsubota K, Ogawa Y, Takamura E, Saito I, Inoue H, Nakamura S, Moriyama M, Takeuchi T, Tanaka Y, <u>Hirata S</u> , Mimori T, Yoshifuji H, Ohta A, Matsumoto I, Sumida T.	Primary and secondary surveys on epidemiology of Sjögren's syndrome in Japan.	Mod Rheumatol.		in press	
15	Sonomoto K, Yamaoka K, Kubo S, <u>Hirata S</u> , Fukuyo S, Maeshima K, Suzuki K, Saito K, Tanaka Y.	Effects of tofacitinib on lymphocytes in rheumatoid arthritis: Relation to efficacy and infectious adverse events.	Rheumatology (Oxford).		in press	
16	Fukuyo S, Saito K, Yamaoka K, Sawamukai N, <u>Hirata S</u> , Nawata M, Iwata S, Tanaka Y.	Efficacy and safety of reducing duration of infliximab infusion.	Mod Rheumatol.		in press	

研究成果の刊行に関する一覧表(平成25年度)

研究分担者氏名:平田 信太郎

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
1 平田信太郎, 田中良哉	II.治療につながる診断力 7.関節リウマチの画像診断と評価法 b.X線	竹内勤 編	南江堂	2013
		関節リウマチ治療 実践バイブル	東京	57-61
2 平田信太郎, 田中良哉	VII.ケースから学ぶ上手な薬物療法 4. adalimumabが効果的であったケース	竹内勤 編	南江堂	2013
		関節リウマチ治療 実践バイブル	東京	225-227
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				

研究成果の刊行に関する一覧表(平成25年度)

研究分担者氏名: 松井利浩

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Migita K, Sasaki Y, Ishizuka N, Arai T, Kiyokawa T, Suematsu E, Yoshimura M, Kawabe Y, Matsumura R, Akagawa S, Mori S, Shirai M, Watanabe Y, Minami N, Soga T, Owan I, Ohshima S, Yoshizawa S, <u>Matsui T</u> , Tohma S, Bito S.	Glucocorticoid Therapy and the Risk of Infection in Patients With Newly Diagnosed Autoimmune Disease.	Medicine (Baltimore)	92(5)	285-93	2013
2	Migita K, Arai T, Ishizuka N, Jiuchi Y, Sasaki Y, Izumi Y, Kiyokawa T, Suematsu E, Miyamura T, Tsutani H, Kawabe Y, Matsumura R, Mori S, Ohshima S, Yoshizawa S, Kawakami K, Suenaga Y, Nishimura H, Sugimoto T, Iwase H, Sawada H, Yamashita H, Kuratsu S, Ogushi F, Kawabata M, <u>Matsui T</u> , Furukawa H, Bito S, Tohma S.	Rates of serious intracellular infections in autoimmune disease patients receiving initial glucocorticoid therapy.	PLoS One	8(11)	e78699	2013
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						

研究成果の刊行に関する一覧表(平成25年度)

研究分担者氏名: 松下 功

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Isao Matsushita, Yuji Morita, Yoshiaki Ito, Hiraku Motomura and Tomoatsu Kimura	Long-term clinical and radiographic results of cementless total hip arthroplasty for patients with rheumatoid arthritis: minimal 10-year follow-up.	Mod Rheumatol	Nov.5	Epub ahead of print	2013
2	Atsushi Kaneko, Isao Matsushita, Katsuaki Kanbe, Katsumitsu Arai, Yoshiaki Kuga, Asami Abe, Takeshi Matsumoto, Natsuko Nakagawa and Keiichiro Nishida	Development and validation of a new radiographic scoring system to evaluate bone and cartilage destruction and healing of large joints with rheumatoid arthritis: ARASHI (Assessment of rheumatoid arthritis by scoring of large joint destruction and healing in radiographic imaging) study.	Mod Rheumatol	23	1053-1062.	2013
3	Hiraku MOTOMURA, Isao MATSUSHITA, Eiko SEKI, Hayato MINE, and tomoatsu KIMURA	Inhibitory effect of tacrolimus on progression of joint damage in patients with rheumatoid arthritis .	Int J Rheumatic disease	Nov.20	Epub ahead of print	2013
4	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	The Japan College of Rheumatology Committee for the Standardization of Musculoskeletal Ultrasonography (JCR-CoSMUS). Ultrasound assessment of synovial pathologies in rheumatoid arthritis using comprehensive multi-plane images of the 2nd metacarpophalangeal joint - Identification of the components which are reliable and influential on the global assessment of the whole joint.	Arthritis Rheum	Nov.18	Epub ahead of print	2013
5	松下 功	生物学的製剤治療によるRA股関節破壊の阻止とその限界 .	Hip joint	39	82-87	2013
6	松下 功, 木村友厚	生物学的製剤治療のストラテジー .	日本関節病学会誌	32	89-96	2013
7	松下 功	関節リウマチにおける骨破壊制御の試み . RA骨破壊の画像診断 .	Rheumatology Clinical Research	2	94-98	2013
8	松下 功	早期関節リウマチ治療を考える 2.関節リウマチにおける画像診断の進歩とその役割 1) X線検査 .	Prog.Med.	33	1887-1891	2013
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						

研究成果の刊行に関する一覧表(平成25年度)

研究分担者氏名: 松下 功

書籍

書籍	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
			書籍名	出版地	ページ
1	松下 功	関節リウマチの診かた 3 関節の見かた b) 下肢	村澤章、元木絵美	羊土社	2013
			リウマチ看護パーフェクトマニュアル	東京	48-54
2	松下 功、木村友厚	関節リウマチ(画像診断)	住田孝之	診断と治療社	2013
			Expert 膠原病・リウマチ	東京	160-167
3	松下 功	人工関節置換術	竹内勤	南江堂	2013
			関節リウマチ治療「実践バイブル」	東京	261-267
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					

研究成果の刊行に関する一覧表(平成25年度)

研究分担者氏名:山中 寿

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Rebecca L. Prowse, Nicola Dalbeth, Arthur Kavanaugh, Adewale O. Adebajo, Angelo L. Hisashi Yamanaka et al.	A delphi Exercise to Identify Characteristic Features of Gout - Opinions from Patients and Physicians, the First Stage in Developing New Classification Criteria.	J Rheumatol	40	498-505	2013
2	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	23	1-7	
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						