

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

指定研究

我が国の関節リウマチ診療標準化のための研究

平成27年度 総括・分担研究報告書

平成28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  
我が国の関節リウマチ診療標準化のための研究 . . . . . 3  
(研究代表者) 東京医科歯科大学 名誉教授 / 膠原病・リウマチ内科学 非常勤講師 宮坂信之

・ **分担研究報告**

**【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 JCR2014 に基づく一般医向け  
診療ガイドラインの作成 . . . . . 11  
(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  
2. 診療ガイドライン作成に関する研究 . . . . . 15  
(研究分担者) 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 中山健夫

**【臨床疫学データベース構築分科会】** 分科会長 針谷正祥  
1. 大規模保険データベースを用いた我が国の RA 患者における  
合併症リスクの検討 . . . . . 17  
(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  
リウマチ性疾患薬剤疫学研究部門 特任教授 針谷正祥

**【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. 超音波検査をツールにした関節リウマチ診療拠点病院ネットワークの構築 . . . . 21  
(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. 超音波検査を用いた標準的関節リウマチ診療の普及と教育活動に関する研究 . . . 25  
(研究分担者) 横浜市立大学附属市民総合医療センター リウマチ膠原病センター 准教授 大野 滋  
3. 超音波検査を用いた滑膜病変評価における偽陽性ピットフォールの同定と  
コンセンサスの形成 . . . . . 27  
(研究分担者) 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

4 . 超音波を用いた「早期関節リウマチ分類(診断)基準」の確立および 「超音波を用いた関節リウマチ多施設共同研究」の推進 . . . . .	32
(研究分担者)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	
<b>. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . .</b>	<b>37</b>
<b>. 論文別刷 . . . . .</b>	<b>75</b>

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

我が国の関節リウマチ診療標準化のための研究

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

研究要旨：我が国の関節リウマチ(RA)診療の標準化を目指して、1)エビデンスに基づいた診療ガイドラインの作成(すでに一昨年度に専門医向けのガイドラインは策定済のため、今回は一般医向けのガイドライン策定を目指す)、2)RA患者の疫学データベースの構築とその解析(具体的には Japan Medical Data Claims Data を用いての我が国のRA患者における合併症リスクの検討)、3)医療の標準化・及び関節リウマチ診療拠点病院ネットワークの構築のツールとして、関節超音波検査の普及と教育活動、関節超音波検査を用いた早期関節リウマチ診断基準の確立などを行う。これによって、我が国RA患者の実態を把握するとともに、治療の標準化、均てん化を行い、リウマチ診療拠点病院ネットワークを構築し、国際的格差、地域格差、施設間格差などの解消に努め、我が国RA患者の関節予後さらには生命予後の改善を目指す。また、平成23年8月に厚生科学審議会疾病対策部会リウマチ・アレルギー対策委員会が策定したリウマチ・アレルギー対策委員会報告書(リウマチ対策と略)について施策の実施状況の調査と評価を行い、来年度以降に新たなリウマチ対策の策定を行うことを目指す。

研究分担者・分科会長  
山中 寿 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 教授  
針谷正祥 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターリウマチ性疾患薬剤疫学研究部門 特任教授  
小池隆夫 北海道大学大学院医学研究科内科学講座第二内科 名誉教授

研究分担者  
大野 宏一 埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科 教授  
池田 啓 土曜大学医学部附属病院アレルギー・膠原病内科 助教  
伊藤 宣 京都大学大学院医学研究科整形科学講座 准教授  
遠藤平仁 公益財団法人湯浅報恩会寿泉堂総合病院 部長  
大野 滋 横浜市立大学附属市民総合医療センター 准教授  
小笠原倫大 順天堂大学膠原病内科 准教授  
金子祐子 慶應義塾大学医学部リウマチ内科 専任講師  
川上 純 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座 教授  
川人 豊 京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学 准教授  
岸本暢将 聖路加国際大学聖路加国際病院アレルギー膠原病科 医長  
小嶋俊久 名古屋大学医学部附属病院整形外科 講師  
小嶋雅代 名古屋市立大学大学院医学研究科医学・医療教育学分野 准教授  
酒井良子 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターリウマチ性疾患薬剤疫学研究部門 特任助教  
鈴木 毅 日本赤十字社医療センターアレルギー・リウマチ科 部長  
瀬戸洋平 東京女子医科大学八千代医療センター 講師

中山健夫 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系 専攻健康情報学分野 教授  
西田圭一郎 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科人体構成学整形外科 准教授  
平田信太郎 産業医科大学医学部第一内科学講座 講師  
深江 淳 北海道内科リウマチ科病院 病棟医長  
松井利浩 独立行政法人国立病院機構相模原病院リウマチ科 医長  
松下 功 富山大学医学部整形外科 准教授

A. 研究目的

我が国の関節リウマチ診療の標準化を目指して、1)エビデンスに基づいた一般医向け診療ガイドラインの作成、2)リウマチ診療の地域格差、施設間格差などに関する実態調査のための疫学データベースの構築、3)医療の標準化・及び拠点病院の構築、4)リウマチ対策の実施状況の調査と評価、などの研究活動を多角的に行う。

B. 研究方法

本研究は、我が国におけるRA診療の標準化の目標達成のために、3つの分科会形式で研究チーム

を構成している点が特徴的である。

1) RA 診療ガイドライン作成分科会：平成 23 年～25 年度の厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業において、主任研究者である宮坂信之、分担研究者である山中 寿を中心にして、最も新しいガイドライン作成法である GRADE 法を用いてわが国における関節リウマチ診療の指針を示すべきガイドラインを作成し、日本リウマチ学会より「関節リウマチ診療ガイドライン 2014」として発表した。このガイドラインは専門医のために作成されたものであるが、関節リウマチの診療は、我が国におけるリウマチ専門医の地域偏在もあって、一般医家に対応することも少なくない。しかも、関節リウマチの予後は、初期の対応が左右する可能性が高いことから、初期治療を行う一般医家向けの診療ガイドラインの策定は喫緊の課題である。このため、本年度は「関節リウマチ診療ガイドライン 2014」に記載された 37 の推奨文とそれ以外に日常診療で遭遇することが予想される 8 つのシナリオについて、一般医に推奨できるか否かについて検討し、「一般医向けガイドライン」作成の準備をした。

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

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

学会登録ソノグラファー制度」をより充実させるための方策を提言する。

## 2. 滑膜病変評価のための検討

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

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

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

平成 23 年～25 年度の厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業において、“超音波 PD グレード 2 以上の滑膜炎の存在が RA の診断に重要である” [Kawashiri SY, et al. Mod Rheumatol. 2013;23:36-43. ]ことを報告した。これをもとに、分担研究者である川上 純を中心として、過去 1 年間に早期関節炎のために受診した 127 症例を後ろ向きに評価し、RA 早期診断における超音波の意義を検証し、新たに『超音波を用いた早期関節リウマチ診断 (分類) 基準』の確立を目指した。

## C. 研究結果

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

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

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

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

### 3) RA 診療拠点病院ネットワーク構築分科会:

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

年は 237 名が登録ソノグラファーとして学会に登録された。

2. 分担研究者である池田 啓の報告書参照。

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

### D. 考察

関節リウマチ診療ガイドラインに関しては、すでにリウマチ専門医向けのは宮坂信之が主任研究者を務めた前指定研究班にて作成し、発表した。しかし、関節リウマチの診療は、我が国におけるリウマチ専門医の地域偏在もあって一般医家に対応することが少ない。特に、関節リウマチは、四肢の疼痛を訴えて受診することが多いので、我が国の一般医家では整形外科が対応することが多い。しかし、適切な初期の対応が関節リウマチの予後を左右するため、一般医家向けの診療ガイドラインの策定は検討すべき課題であり、そのための調査・研究を本年度に行った。我が国における関節リウマチ診療の問題点の一つは早期発見・早期治療の遅延と不徹底であり、一般医がどこまで自らの手で患者を診るか、どこで専門医に診療を依頼するか、どのように抗リウマチ薬や生物学的製剤のリスクマネジメントをするか、などに関するガイドラインの作成によって適正な早期・診断が可能となる事が期待される。今回は、一般医向け診療ガイドラインの骨子となる推

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

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

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

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

#### E. 結論

これまでの本研究の進捗状況は順調である。本研究の成果は、我が国の関節リウマチ診療の標準化、適正化および均てん化、関節リウマチ患者の疫学データベースの構築と発展、診療の地域格差の縮小・改善、さらには今後のリウマチ対策の策定に大きく貢献するものと思われる。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Ikeda K, Narita A, Ogasawara M, Ohno S, Kawahito Y, Kawakami A, Ito H, Matsushita I, Suzuki T, Misaki K, Ogura T, Kamishima T, Seto Y, Nakahara R, Kaneko A, Nakamura T, Henmi M, Fukae J, Nishida K, Sumida T, Koike T. Consensus-based identification of factors related to false-positives in ultrasound scanning of synovitis and tenosynovitis. *Mod Rheumatol*. 26:9-14, 2016.
2. Hiraga M, Ikeda K, Shigeta K, Sato A, Yoshitama T, Hara R, Tanaka Y. Sonographic measurements of low-echoic synovial area in the dorsal aspect of

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

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

- Rheumatol. 25(1):11-20, 2015
21. Takeuchi T, Miyasaka N Kawai S, Sugiyama N Yuasa H, Yamashita N, Sugiyama N, Wagerle LC, Vlahos B, Wajdula J. Pharmacokinetics, efficacy and safety profiles of etanercept monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: review of seven clinical trials. Mod Rheumatol. 25(2):173-186, 2015
  22. Kaneko Y, Koike T, Oda H, Yamamoto K, Miyasaka N, Harigai M, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Takeuchi T. Obstacles to the implementation of the treat-to-target strategy for rheumatoid arthritis in clinical practice in Japan. Mod Rheumatol. 25(1):43-49, 2015
  23. Takeuchi T, Matsubara T, Ohta S, Mukai M, Amano K, Tohma S, Tanaka Y, Yamanaka H, Miyasaka N. Biologic-free remission of established rheumatoid arthritis after discontinuation of abatacept: a prospective, multicentre, observational study in Japan. Rheumatology(Oxford) 54(4):683-691, 2015
  24. Sugihara T, Ishizaki T, Hosoya T, Iga S, Yokoyama W, Hirano F, Miyasaka N, Harigai M. Structural and functional outcomes of a therapeutic strategy targeting low disease activity in patients with elderly-onset rheumatoid arthritis: a prospective cohort study (CRANE). Rheumatology(Oxford) 54(5):798-807, 2015.
  25. Tanaka M, Koike R, Sakai R, Saito K, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Hara M, Kawaguchi Y, Tohma S, Takasaki Y, Dohi M, Nishioka Y, Yasuda S, Miyazaki Y, Kaneko Y, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Miyasaka N, Harigai M. Pulmonary infections following immunosuppressive treatments during hospitalization worsened the short-term vital prognosis for patients with connective tissue disease-associated interstitial pneumonia. Mod Rheumatol. 25(4):609-614, 2015.
  26. Yamazaki H, Sakai R, Koike R, Miyazaki Y, Tanaka M, Nanki T, Watanabe K, Yasuda S, Kurita T, Kaneko Y, Tanaka Y, Nishioka Y, Takasaki Y, Nagasaka K, Nagasawa H, Tohma S, Dohi M, Sugihara T, Sugiyama H, Kawaguchi Y, Inase N, Ochi S, Hagiwara H, Kohsaka H, Miyasaka N, Harigai M; PREVENT Study Group. Assessment of risks of pulmonary infection during 12 months following immunosuppressive treatment for active connective tissue diseases: a large-scale prospective cohort study. J Rheumatol. 42(4):614-622, 2015.
  27. Takeuchi T, Miyasaka N, Inui T, Yano T, Yoshinari T, Abe T, Koike T. Prediction of clinical response after 1 year of infliximab therapy in rheumatoid arthritis based on disease activity at 3 months: posthoc analysis of the RISING study. J.Rheumatol.42(4):599-607, 2015.
  28. Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Yasuda S, Yamanishi Y, Kita Y, Matsubara T, Iwamoto M, Shoji T, Okada T, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T. The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naïve early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. Ann.Rheum.Dis.75(1):75-83, 2015.
  29. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Ishii Y, Nakajima H, Baker D, Miyasaka N, Koike T. Prevention of joint destruction in

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

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

#### H. 知的財産権の出願・登録

特になし



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

関節リウマチ診療ガイドライン JCR2014 に基づく一般医向け診療ガイドラインの作成

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
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	公益財団法人湯浅報恩会寿泉堂総合病院 リウマチ膠原病内科 部長
金子祐子	慶應義塾大学 医学部リウマチ科 助教
川人 豊	京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学・准教授
岸本暢将	聖路加国際病院 アレルギー膠原病科 医長
小嶋俊久	名古屋大学 医学部 附属病院整形外科 講師
小嶋雅代	名古屋市立大学 大学院医学研究科 医学・医療教育学分野 准教授
瀬戸洋平	東京女子医科大学 附属八千代医療センターリウマチ膠原病内科 講師
中山健夫	京都大学 大学院医学研究科 社会健康医学系専攻健康情報学分野 教授
西田圭一郎	岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科人体構成学整形外科 准教授
平田信太郎	産業医科大学 医学部 第一内科学講座 講師
松下 功	富山大学 医学部 整形外科 講師

研究要旨 関節リウマチ診療ガイドライン 2014 に記載された 37 の推奨文と、それ以外に日常診療で遭遇すると思われる 8 つのシナリオについて、一般医に推奨できるか否かをガイドライン作成委員が判定したところ、推奨文の中には専門医に任せる必要がない医療と、専門医に任せたい医療があることが明らかになった。また、患者の病態や治療経過により専門医と一般医が連携して治療に当たること必要性も示唆していると考えられた。今後、一般医集団を対象に、一般医にとって実施可能な医療は何かを検討し、両者の調整を図る予定である。

A. 研究目的

関節リウマチ診療ガイドライン JCR2014 は主として専門医向けのガイドラインであった。また項目も治療に限定していた。しかしながら日常診療においては診断から治療、患者ケアまでも含む幅広い医療行為が必要であり、そのなかでは一般医に役割を期待されるものも多い。一方で、関節リウマチ患者は、患者ごとに疾患活動性や合併病態などの内的要因が異なること、また患者居住地に専門医がいるかどうかなどの外的要因も加わって、医療環境は

個々に異なる。「一般医向け診療ガイドライン」では、RA 診療ガイドライン 2014 に記載された各推奨文が非専門医にも推奨できるかどうかを、専門医の立場から明らかにし、わが国における標準的な RA 診療を実施するための指針とすることが目的である。

B. 研究方法

RA 診療ガイドライン 2014 作成に関与した委員 12 名を対象にインターネットを用いて調査を実施した。

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

【表 1】臨床現場で多く遭遇すると考えられるシナリオ

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

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

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

(倫理面への配慮)

既存のガイドラインを用いた二次的研究であるため、倫理面の問題は生じない。

C. 研究結果

ガイドライン作成委員 13 名のうち、診療に関与している 11 名から回答を得た。Delphi 法による 2 回目の中央値に基づき、次の 3 群に分類した。

すべての医師にお願いしたい医療【表 2】

4	MTX投与時には葉酸併用を推奨する。
12	RA患者の臨床症状改善を目的としてNSAID投与を推奨する。
21	整形外科手術の周術期にはbDMARD(生物学的製剤)の休薬を推奨する。
32	RA患者に対する運動療法を推奨する。
33	RA患者に対する患者教育を推奨する。
34	RA患者に対する作業療法を推奨する。

3	薬物治療が奏功して安定した経過をたどっているRA患者の日常的な診療
---	-----------------------------------

リウマチ科を標榜する医師にお願いしたい医療

【表 3】

1	MTX以外のcsDMARD(従来型抗リウマチ薬)不応性RA患者に対してMTXの投与を推奨する。
2	MTX不応性RA患者に対してcsDMARD(従来型抗リウマチ薬)追加併用療法を推奨する。ただしリスクとベネフィットを考慮する。
3	MTX1回投与、分割投与のいずれも推奨する。
5	整形外科手術の周術期にはMTXの休薬を推奨しない。
6	RA患者の治療選択肢として注射金製剤投与を推奨する。
7	RA患者の疾患活動性改善を目的としてブシラミン投与を推奨する。
8	RA患者の疾患活動性改善を目的としてサラゾスルファピリジン投与を推奨する。
11	RA患者の疾患活動性改善を目的としてイグ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。
13	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推奨する。
22	RA患者に対する人工肩関節置換術は除痛効果が優れており推奨する。
23	RA患者の肩関節障害に対する人工肩関節全置換術、上腕骨人工骨頭置換術をともに推奨する。
24	RA患者の肘関節破壊を伴う機能障害に対する人工肘関節全置換術を推奨する。
25	RA患者の膝関節障害に対する人工膝関節全置換術を推奨する。
26	RA患者の股関節障害に対する人工股関節全置換術は長期にわたり安定した成績が期待でき推奨する。
27	RA患者の股関節障害に対するセメントおよびセメントレス人工股関節全置換術の成績は同等であり、ともに推奨する。
28	RA患者の足関節障害に対する人工足関節全置換術を推奨する。
29	RA患者の足関節障害に対する人工足関節全置換術、足関節固定術をいずれも推奨する。
30	bDMARD(生物学的製剤)投与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。
31	bDMARD(生物学的製剤)投与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。
35	十分な薬物療法のうち、炎症が残存した関節への一時的なステロイド関節注射を推奨する。

2	専門医が薬物治療を開始して治療経過を注意深く追っている段階のRA患者の日常的な診療
3	薬物治療が奏功して安定した経過をたどっているRA患者の日常的な診療
4	RA患者に合併病態が生じた場合の診療
6	RA患者で関節以外の整形外科的手術が必要な場合の手術
8	RA患者で関節以外の整形外科的手術実施後の整形外科的な経過観察

リウマチ専門医に任せたい医療【表 4】

9	RA患者の疾患活動性改善を目的としてレフルノミド投与を推奨する。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。
10	RA患者の疾患活動性改善を目的としてタクロリムス投与を推奨する。
14	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。
15	疾患活動性を有するRA患者に対してエタネル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。
16	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。
17	疾患活動性を有するRA患者に対してゴ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。
18	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。
19	疾患活動性を有するRA患者に対してトシ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。
20	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。
36	合併症を有するRA患者に対するcsDMARDやbdDMARD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。
37	妊娠・授乳中のRA患者に対するcsDMARDやbdDMARD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。

1	診断が確定していない早期関節炎患者の診断と治療方針の決定
5	RAに起因する関節手術が必要な場合の手術
7	RAに起因する関節手術実施後の整形外科的な経過観察

#### D. 考察

現在までに作成された診療ガイドラインのうちの多くは、対象疾患を専門的に診療する医師を想定したものである。患者数の少ない稀少疾患においては少数の専門医が診療する医療体制は可能であるが、患者数の多いcommon diseaseでは、専門医のみならず一般医が診療に参加する可能性が高い。したがって専門医を対象とした診療ガイドラインが必ずしも日常診療では有用とは考えられない場合があることが予想される。しかしながら、専門医を対象とした診療ガイドラインから、一般医を対象とした診療ガイドラインをどのように作成するかについては十分な議論が行われていない。

今回、我々は専門医を対象とした診療ガイドラインである関節リウマチ診療ガイドライン2014に記載された37の推奨文と、それ以外に日常診療で遭遇すると思われる8つのシナリオについて、一般医に推奨できるか否かをガイドライン作成委員が判定し、Delphi法で合意形成を行った。今回の調

査で、5に近いほど専門医に任せる必要がない医療、1に近いほど専門医に任せていただきたい医療とすることができる。

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

関節リウマチ診療ガイドライン作成委員はRA診療に関しての専門医であり、今回の調査は専門医の意見である。次の段階としては、RA診療の非専門医である一般医集団を対象に同様の調査を行い、一般医にとって実施可能な医療は何かを検討する。そのうえで2つの調査結果を比較し、差異があれば専門医と一般医の中で合意が得られるかどうかを調整することを考えている。

#### E. 結論

関節リウマチ診療ガイドライン2014に記載された37の推奨文と、それ以外に日常診療で遭遇すると思われる8つのシナリオについて、一般医に推奨できるか否かをガイドライン作成委員が判定したところ、推奨文の中には専門医に任せる必要がない医療と専門医に任せていただきたい医療があることが明らかになった。また、患者の病態や治療経過により専門医と一般医が連携して治療に当たることが適切な治療であることも示唆していると考えられた。

今後、一般医集団を対象に、一般医にとって実施可能な医療は何かを検討し、両者の調整を図る予定である。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

・Kojima M, Nakayama T, Kawahito Y, Kaneko Y, Kishimoto M, Hirata S, Seto Y, Endo H, Ito H, Kojima T, Nishida K, Matsushita I, Tsutani K, Igarashi A, Kamatani N, Hasegawa M, Miyasaka N, Yamanaka H. The process of collecting and evaluating evidences for the development of Guidelines for the management of rheumatoid arthritis, Japan College of Rheumatology 2014: Utilization of GRADE approach. Mod Rheumatol. 2015 Aug 12:1-5. [Epub ahead of print]

・Ito H, Kojima M, Nishida K, Matsushita I, Kojima T, Nakayama T, Endo H, Hirata S, Kaneko Y, Kawahito Y, Kishimoto M, Seto Y, Kamatani N, Tsutani K, Igarashi A, Hasegawa M, Miyasaka N, Yamanaka H. Postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis using a biological agent - A systematic review and meta-analysis. Mod Rheumatol. 2015 Sep;25(5):672-8.

### 2. 学会発表

・特になし

## H. 知的財産権の出願・登録

特になし

## 診療ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 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

研究要旨 診療ガイドラインとは「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量し、最善の患者アウトカムを目指した推奨を提示することで、患者と医療者の意思決定を支援する文書(Minds 2014)」である。このような診療ガイドラインの基本的な役割である患者と医療者の意思決定支援を起点として、医療者教育や臨床研究の発展に向けた新たな意味・役割の可能性について検討を行なった。

### A. 研究目的

診療ガイドラインと医学教育・臨床研究との関連の考察を行ない、今後の診療ガイドラインの役割と可能性を提示する。

### B. 研究方法

文献的検討。

### C. 研究結果

診療ガイドラインを適切に活用する一歩は、その基盤である根拠に基づく医療(Evidence-based medicine: EBM)の概念の理解と言える。1991年に誕生したEBMは、質の高い医療を求める社会的な意識の高まり共に、さまざまな分野で普及した。EBMは「臨床家の勘や経験ではなく科学的根拠(エビデンス)を重視して行う医療」と言われる場合があるが、本来は臨床研究によるエビデンス、医療者の熟練・専門性、患者の価値観、そして患者の臨床的状況・環境の4要素を統合し、よりよい患者ケアのための意思決定を行うものである。エビデンスを提供する研究として、人間集団を対象とする疫学研究(臨床試験を含む)が重視される。第4の要因である「臨床的状況・環境」は、患者の個々の状態(疾

病の重症度・合併症、複数疾患の併存状態など)、すなわち患者の多様性・個別性と、医療機関の特性や医療の行われる場を考慮することの重要性を意味する。

根拠に基づく診療ガイドラインは、個々の臨床場面での利用に留まらず、医療者の卒前・卒後教育にも活用できる。医学教育モデル・コア・カリキュラムでは、EBMに関する項目として「科学的根拠に基づいた医療の評価と検証の必要性を説明できる」「科学的根拠に基づいた治療法を述べるができる」、診療ガイドラインに関しては「診療ガイドラインの種類と使用上の注意を列挙できる」が挙げられている。医学部教育においては、臨床科目で各論的に診療ガイドラインの推奨事項が言及される場合はあっても、診療ガイドラインの歴史、利用上の留意点、幅広い可能性や意義などの重要な総論的事項が扱われることは一般的ではない。今後の医学教育、特に卒前における診療ガイドラインの位置づけについて、関係者の議論を深めていく必要がある。また現在、使用されている初期臨床研修プログラムにおいて、重点が置かれている疾患がどの程度、診療ガイドラインでカバーされており、それらの診療ガイドラインの質・課題がどのようなものである

かも、今後明らかにすべき課題と言える。

臨床的な意思決定支援を越えて、診療ガイドラインには臨床の unmet needs に応える研究への架橋としての役割も期待される。診療ガイドラインでは、推奨を示すべき重要なクリニカルクエスチョンの明確化が起点となるが、診療ガイドラインの策定過程であるエビデンスのシステマティックレビューによって、エビデンスが不足しているクエスチョンが明らかにされてくる。このような research gap を系統的に提示していくことも診療ガイドライン作成過程の大きな副産物と言える。

#### D. 考察 & E. 結論

診療ガイドラインとは「診療上の重要度の高い医療行為について、エビデンスのシステマティックレビューとその総体評価、益と害のバランスなどを考量し、最善の患者アウトカムを目指した推奨を提示することで、患者と医療者の意思決定を支援する文書」である。このような診療ガイドラインの基本的な役割である患者と医療者の意思決定支援を起点として、医療者教育や臨床研究の発展に向けた発展的な意味・役割の可能性について検討を行なった。今後、診療ガイドラインの作成においても、これらの視点を踏まえていくことが必要と思われる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1: Kojima M, Nakayama T, Kawahito Y, Kaneko Y, Kishimoto M, Hirata S, Seto Y, Endo H, Ito H, Kojima T, Nishida K, Matsushita I, Tsutani K, Igarashi A, Kamatani N, Hasegawa M, Miyasaka N, Yamanaka H. The process of collecting and evaluating evidences for the development of Guidelines for the management

of rheumatoid arthritis, Japan College of Rheumatology 2014: Utilization of GRADE approach. **Mod Rheumatol**. 2015 Aug 12;1-5. 2: Ito H, Kojima M, Nishida K, Matsushita I, Kojima T, Nakayama T, Endo H, Hirata, S, Kaneko Y, Kawahito Y, Kishimoto M, Seto Y, Kamatani N, Tsutani K, Igarashi A, Hasegawa M, Miyasaka N, Yamanaka H. Postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis using a biological agent - A systematic review and meta-analysis. **Mod Rheumatol**. 2015 Sep;25(5):672-8.

##### 2. 学会発表

中山健夫. 医学教育・研究と診療ガイドライン. 公益財団法人日本医療機能評価機構 Minds フォーラム 2016 「診療ガイドライン:最新の世界の潮流と日本の医療の未来」 (日本医師会館) 2016年1月16日(土)

#### 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(難治性疾患等政策研究事業  
(免疫アレルギー疾患等政策研究事業 免疫アレルギー疾患政策研究分野))  
分担研究報告書

## 大規模保険データベースを用いた我が国の RA 患者における合併症リスクの検討

分科会長 針谷正祥 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター リウマチ性疾患薬剤疫学研究部門 特任教授  
研究分担者 酒井良子 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター リウマチ性疾患薬剤疫学研究部門 特任助教  
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  
金子裕子 慶応義塾大学医学部 リウマチ内科 専任講師  
川上 純 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座 教授  
松井利浩 独立行政法人国立病院機構相模原病院リウマチ科 医長

研究要旨 関節リウマチ患者では脳心血管疾患や骨折のリスクが高いことが報告されている。本年は、Japan Medical Data Center Claims Data (JMDC Claims Data) を用いて RA 群(6,712 名)と非 RA 群(33,560 名)での脳心血管疾患と骨折の罹患率を比較し、RA とこれらの合併症との関連性を解析した。その結果、脳心血管疾患全体および骨折の罹患率比(RA 群 vs. 非 RA 群)はそれぞれ 1.63 [1.33-1.99]、3.35 [2.80-4.02] であり、RA 群の方が非 RA 群と比較して有意に罹患率が高いことが示された。背景因子で調整した各合併症のオッズ比は、脳心血管疾患全体では 1.53[1.20-1.94]、心血管疾患では 1.67 [1.24-2.25]、骨折では 1.85 [1.42-2.42] と RA と有意な関連性が示された。本研究は、我が国における非 RA 群と比較した RA 群の合併症のリスクに関する初めての報告である。今後はさらに詳細な解析を実施し、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 (RA) の予後規定因子として各種合併疾患が知られており、脳心血管疾患、骨折などの罹患率が高いことが報告されている。これまで、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 患者および非 RA 患者の各種合併症(虚血性心疾患、脳梗塞、高血圧、糖尿病、脂質異常症)の有病率を比較検討した結果、非 RA 患者と比較して RA 患者では合併症の有病率が高いことを我々は報告してきた。また、我が国の関節リウマチ診療ガイドラインにおいて、RA 患者における循環器疾患や冠動脈疾患に関する新たな検討と我が国からのエビデンスが必要であることが言及されている。そこで、実臨床における合併症の実態を明らかにするため、本年は、最新の JMDC Claims

Data を用いて RA 患者と非 RA 患者での脳心血管系疾患、骨折の罹患率に関する解析を行った。

### B. 研究方法

JMDC Claims Data の入院外、入院、調剤レセプトを用いた。2005 年 1 月から 2014 年 12 月に健康保険組合への在籍が最低 6 か月間確認できた被登録者のうち、2005 年 1 月から 2013 年 12 月に RA の診断コード (M05, M060, M062, M063, M068, M069) を一回以上付与されかつ何らかの抗リウマチ薬が一回以上処方された 18 歳以上の患者を RA 群とした。2005 年 1 月から 2014 年 12 月に除外コード (M061, M064) が一度でも付与された患者は RA 患者から除外した。非 RA 患者は、同期間中に健康保険組合への在籍が最低 6 か月間確認できた被登録者のうち、RA の診断名が一度も付与されず抗リウマチ薬が一度も処方されなかった 18

歳以上の被登録者の中から RA 患者 1 例に対し、年齢（ $\pm 5$  才）、性別、観察期間、観察開始年でマッチングした 5 例とした。合併症の調査期間は最大 10 年間とし、RA 群の観察開始は健康保険組合に加入してから 6 か月間経過して初めて RA の診断名が付与されかつ抗リウマチ薬が処方された月とした。非 RA 群の観察開始月は健康保険組合の 6 か月間の在籍の翌月とした。調査終了月は、2014 年 12 月または健康保険離脱のどちらか早い月とした。観察期間内に一度でも各合併症（脳心血管系疾患、骨折）の診断名が付与され、かつ本研究で定義した当該合併症の治療薬が一度でも処方された場合あるいは当該合併症に対する診療行為がなされた場合に当該合併症の罹患と定義した。各合併症の罹患率（IR）および非 RA 群に対する RA 群の罹患率比（IRR）を算出した。調整済みリスクの算出には条件付きロジスティック回帰分析を用いた。割合の比較には二乗検定を用いた。

### C. 研究結果

JMDC Claims data を用いて、研究方法に記載した方法で 6,712 人の RA 患者を同定した。非 RA 対照者として、RA 患者に対し、年齢（ $\pm 5$  才）、性別、観察期間、観察開始年でマッチングした 33,560 名をランダムに選択した。解析対象者の背景因子を表 1 に示す。年齢の中央値および女性の割合は両群共に 52 歳、75.6% だった。観察期間の中央値は両群共に 28 か月だった。ベースラインでの高血圧性疾患、脂質異常症、腎疾患、糖尿病、骨粗鬆症、心房細動を有する患者の割合は非 RA 患者と比較していずれも RA 患者の方が有意に高かった。脳血管疾患、心血管疾患、骨折の罹患率および罹患率比（RA 群 vs. 非 RA 群）を表 2 に示す。脳心血管疾患全体の IRR は 1.63 (1.33-1.99) と有意に高く、心血管疾患 (IRR 1.89 [1.49-2.41])、虚血性心疾患 (IRR 1.53 [1.13-2.07])、心不全 (2.91 [1.94-4.36]) も有意な上昇を認めた。脳血管疾患は有意な上昇を認めなかった (IRR 1.19 [0.82-1.72])。男女別における脳心血管疾患の IRR は男性で 1.77 [1.32-2.39]、女性で 1.52 [1.15-2.00] と有意に

RA で高く、心血管疾患においても男女共に有意な上昇を認めた。脳血管疾患は男性のみ IRR の有意な上昇を認めた。男性において 60 歳未満および 60 歳以上の脳心血管疾患の IRR はそれぞれ 1.68 [1.14-2.48]、1.99 [1.26-3.16] と有意に高く、女性においては 60 歳未満のみ有意な上昇を認めた (1.73 [1.18-2.54])。骨折全体の IRR は 3.35 [2.80-4.02] と有意な上昇を認め、男女共に IRR は有意に高かった (男性 IRR 4.96 [2.78-8.84]、女性 IRR 3.21 [1.80-5.73])。また、60 歳未満および 60 歳以上における骨折の IRR は男女共に有意な上昇を認めた。

RA と各合併症の関連性を明らかにするため、各合併症の非 RA 群に対する RA 群の調整済みオッズ比を条件付きロジスティック回帰分析を用いて算出した (表 6)。表中に示したベースラインデータによる調整後のオッズ比は、脳心血管疾患全体では 1.53 [1.20-1.94]、心血管疾患では 1.67 [1.24-2.25]、骨折では 1.85 [1.42-2.42] といずれも RA と有意な関連性を認めた。脳血管疾患の調整済みオッズ比は 1.22 [0.82-1.81] と統計学的有意ではなかった。

### D. 考察

JMDC claims data を用いて、脳心血管疾患および骨折の罹患率は非 RA 群と比較して RA 群で高く、背景因子で調整後も RA との有意な関連性があることを示した。これまで、RA 患者におけるこれらの合併症のリスクについては主に欧米の保険データベースや患者登録システムを用いた報告がなされており、RA 患者における脳心血管疾患の罹患率は一般人口の約 2 倍であることが示されている (Peters MJ et al. Arthritis Rheum 2009;61:1571-79)。本研究においても脳心血管疾患全体および心血管疾患の罹患率はそれぞれ 1.63、1.89 と有意な上昇を認め、RA と有意な関連性を示したことからこれまでの報告と一致する。RA 患者における脳心血管疾患のリスクは、既知のリスク因子に加えて、全身性の慢性炎症によ

る動脈硬化の進展や非ステロイド性抗炎症薬や副腎皮質ステロイドと関連がある可能性も示されている (Choy E et al. Rheumatology 2014;53:2143-54)。脳心血管疾患の罹患は人種差や生活様式の違いなどに影響を受ける可能性があるため、今後、日本人 RA 患者において、脳心血管疾患のリスク因子を明らかにすることは重要な臨床的課題である。

骨折は生活の質に極めて大きな影響を及ぼす合併症の一つである。一般人口と比較して、RA 患者における骨折のリスクは、女性では 1.5 倍、男性では 1.8 倍高いことが欧州から報告されており、そのリスク因子として、高齢、低体重、副腎皮質ステロイドの使用、身体機能低下が抽出されている (Haugeberg G et al. Arthritis Rheum 2000;43:522-30)。本研究においても非 RA 群と比較して RA 群における骨折の罹患率は 3-5 倍、男女共に有意に高く、日本人 RA 患者においても約 2 倍リスクが高まることが明らかになった。今後は、本研究結果を骨折予防につなげるよう、骨折の予測因子の検討などの詳細な解析が必要である。

本研究は、我が国の大規模保健データベースを用いて長期観察期間における RA 患者の合併症の罹患率を明らかにした国内で初めての報告であり、日本人 RA 患者においても合併症リスクを考慮した RA 治療マネジメントの重要性が示唆された。

#### E. 結論

我が国における非 RA 患者と比較した RA 患者における各合併症の罹患率および RA と合併症の関連性が明らかになった。今後は時間依存性因子を考慮した詳細な解析を行い、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。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Sakai R, Hirano F, Kihara M, Yokoyama W, Yamazaki H, Harada S, Nanki T, Koike R, Miyasaka N, Harigai M. High Prevalence of cardiovascular comorbidities in patients with rheumatoid arthritis from a population-based cross-sectional study of a Japanese health insurance database. Mod Rheumatol. 2015 Epub ahead of print

##### 2. 学会発表

(1) 平野史生、横山和佳、山崎隼人、小池竜司、天野宏一、金子祐子、川上純、松井利浩、宮坂信之、針谷正祥 T2T 実施コホートにおける良好な機能的・構造的予後の予測因子 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術総会 2015.名古屋

(2) F. Hirano, W. Yokoyama, H. Yamazaki et al. SDAI REMISSION AT WEEK 24 IS A PREDICTOR OF GOOD FUNCTIONAL AND STRUCTURAL OUTCOMES AT WEEK 72 IN A T2T IMPLEMENTING COHORT. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) 2015. Rome, Italy

#### H. 知的財産権の出願・登録

なし。

表1 解析対象者のベースラインデータ

	RA群 (n=6,712)	非RA群 (n=33,560)	P値
年齢*	52 [43,59]	52 [42,60]	N/A
60歳以上、%	24.7	25.5	N/A
女性、%	75.6	75.6	N/A
高血圧性疾患、%	18.0	13.6	<0.001
脂質異常症、%	12.6	10.6	<0.001
腎疾患、%	4.0	1.4	<0.001
糖尿病、%	4.7	3.9	0.004
心房細動、%	0.5	0.3	0.025
骨粗鬆症、%	16.5	1.8	0.001
CS、%	35.0	1.1	<0.001
CS mg/日*	5.0 [3.0,6.0]	9.4 [5.0,15.0]	<0.001

RA=関節リウマチ、CS=経口副腎皮質ステロイド  
\*中央値[四分位範囲]

表2 合併症の罹患率と罹患率比

合併症	RA群	非RA群	罹患率比 (95%CI)
	罹患率 (/1000PY)		
脳心血管疾患	6.79	4.17	1.63 (1.33-1.99)
脳血管疾患	1.85	1.56	1.19 (0.82-1.72)
脳梗塞	1.14	1.13	1.01 (0.63-1.61)
脳出血	0.71	0.43	1.65 (0.88-3.09)
心血管疾患	4.94	2.61	1.89 (1.49-2.41)
虚血性心疾患	2.93	1.92	1.53 (1.13-2.07)
心不全	2.01	0.69	2.91 (1.94-4.36)
骨折	10.6	3.16	3.35 (2.80-4.02)

RA=関節リウマチ、PY=人年、95%CI=95%信頼区間

表3 男女別 合併症罹患率比

合併症	男性	女性
脳心血管疾患	1.77 [1.32-2.39]	1.52 [1.15-2.00]
脳血管疾患	1.80 [1.02-3.19]	0.91 [0.55-1.50]
心血管疾患	1.76 [1.24-2.49]	2.03 [1.45-2.84]
骨折	4.96 [2.78-8.84]	3.21 [1.80-5.73]

表4 男性における年齢別 合併症罹患率比

合併症	18-59歳	60歳以上
脳心血管疾患	1.68 [1.14-2.48]	1.99 [1.26-3.16]
脳血管疾患	1.45 [0.66-3.18]	2.48 [1.07-5.74]
心血管疾患	1.76 [1.13-2.76]	1.83 [1.05-3.17]
骨折	4.88 [2.19-10.9]	5.27 [2.28-12.1]

表5 女性における年齢別 合併症罹患率比

合併症	18-59歳	60歳以上
脳心血管疾患	1.73 [1.18-2.54]	1.39 [0.94-2.08]
脳血管疾患	0.85 [0.40-1.80]	1.00 [0.51-1.98]
心血管疾患	2.49 [1.57-3.96]	1.72 [1.05-2.81]
骨折	4.43 [3.26-6.02]	2.74 [2.14-3.53]

表6 関節リウマチと合併症の関連性

合併症	調整済みオッズ比	調整因子
脳心血管疾患	1.53 [1.20-1.94]	高血圧性疾患、脂質異常症、糖尿病、心房細動
脳血管疾患	1.22 [0.82-1.81]	
脳梗塞	1.07 [0.67-1.72]	
脳出血	1.51 [0.78-2.92]	
心血管疾患	1.67 [1.24-2.25]	高血圧性疾患、脂質異常症、糖尿病
虚血性心疾患	1.40 [0.98-2.01]	
心不全	2.27 [1.40-3.68]	
骨折	1.85 [1.42-2.42]	糖尿病、腎疾患、骨粗鬆症、CS

CS=経口副腎皮質ステロイド



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

## 超音波検査をツールにした関節リウマチ診療拠点病院ネットワークの構築

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

### A. 研究目的；

本研究は関節リウマチ診療の地域間格差，施設間格差を是正するために「超音波検査をツールにした関節リウマチ診療拠点病院ネットワークの構築」を目的とする。そのために、1) 関節超音波検査の普及と教育活動を行い、2) 関節超音波検査のピットフォールを同定し、エキスパートによりコンセンサスの形成を行い、3) 関節超音波検査を用いた早期関節リウマチ診断基準の確立を行う。

### B. 研究方法；

#### 1) 関節超音波検査の普及と教育活動

標準化された指針とモデルを用い、日本リウマチ学会各支部において、超音波検査講習会を実施し、関節リウマチ診療の標準化を図る。より習熟度の高い検者を全国より募り、中級者向けの講習会を行い、アンケート調査等から講習会の研修効果を評価する。また「日本リウマチ学会登録ソノグラファー制度」をより充実させるための方策を提言する。

#### 2) 関節超音波検査のピットフォールの同定とコンセンサスの形成

滑膜病変評価における偽陽性ピットフォールを同定し、多施設でコンセンサスの形成を行い、参照資料を作成する。

#### 3) 関節超音波検査を用いた早期関節リウマチ診断基準の確立とそれを用いた早期治療介入およびタイトコントロールの有効性の検討

### C. 研究結果

#### 1) 関節超音波検査の普及と教育活動

(1)平成 23 年に「関節超音波撮像法ガイドライン」、平成 26 年に「関節超音波評価ガイドライン」がそれぞれ発表された。(2) EULAR の関節超音波講習会開催に関する推奨に準拠する形で指針を作成した。講師一人当たりの受講者数を制限すること、全体の半分以上の時間を実習にあてること、RA 患者を対象に実習する時間を設けることなどが記載された。平成 24 年に日本リウマチ学会近畿支部、関東支部において初心者向け講習会が開催された。平成 25 年からは全ての支部で初心者向け講習会が毎年開催されてい

る。さらにアドバンスコースは平成 25 年から毎年開催されている。参加者アンケートの結果は毎回ほぼ同様であり、講習会全体および講義、各実習の満足度は良好であった(平均 6.2~8.5 [10 段階評価])。講義スライド・配布資料の充実、より多くの患者を対象とした実習を望む意見があった。(3)平成 26 年に日本リウマチ学会登録ソノグラファー制度の規則・カリキュラムを作成した。平成 26 年は 237 名が登録ソノグラファーとして学会に登録された。

## 2) 関節超音波検査のピットフォールの同定とコンセンサスの形成

滑膜病変の偽陽性に関わる要因を本領域のエキスパートのコンセンサスにより同定し、その参照画像集を提供することを目的とした。系統的文献レビューでは、11 件の超音波検査による滑膜炎または腱鞘滑膜炎評価の偽陽性に関連する文献が同定された。それに基づき 21 の偽陽性の要因の候補が挙げられ、その中で 11 の要因でコンセンサスが得られた。それらは I. グレースケール評価に関するものと II. ドブラ評価に関するものに分類され、前者はさらに A. 非特異的な滑膜所見、および B. 低輝度または異方性により滑膜肥厚と混同されやすい解剖構造、後者はさらに A. 関節包内の正常血管、ならびに B. 多重反射に分類された。これらの項目を示す、49 点の静止画と 23 点の動画を含む、24 の健常者の関節例につき、コンセンサスが得られた。本研究では、関節超音波による滑膜病変評価における偽陽性が初めて系統的に検討され、有用な参照資料が作成された。

## 3) 関節超音波検査を用いた早期関節リウマチ診断基準の確立とそれを用いた早期治療介入およびタイトコントロールの有効性の検討

発症 6 ヶ月以内の未治療診断未確定関節炎 127 例を対象に後ろ向きに評価し、RA 早期診断における超音波の意義を検証し、新たに『超音波を用いた早期関節リウマチ診断(分類)基準』の確立を目指した。早期診断において超音波 PD グレード 2 以上の滑膜炎の重要性を再確認するとともに、それを軸に血清学

的所見などを組み合わせることで診断精度を向上できた。また、九州地区における超音波をキーワードにした多施設共同研究(前向き観察研究)の推進を試みた。分子標的治療における超音波評価の有用性を確認するとともに、超音波を用いたリウマチ診療の広がりが確認できた。

## D. 考察

1) 関節超音波ガイドラインの作成、日本リウマチ学会関節超音波講習会の開催、日本リウマチ学会登録ソノグラファー制度の導入を通じて我が国でも関節超音波検査が普及しつつある。関節超音波検査の普及により関節リウマチ診療の標準化が期待できる。その証明のための多施設共同臨床研究などを通じた日本発のエビデンスの発信の準備が整いつつある。

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

3) 超音波を用いた早期 RA 診断(分類)基準案の提示が可能と思われ、また、超音波を用いたリウマチ診療の有用性と広がりが確認された。超音波をツールにした RA 診療拠点病院ネットワーク構築分科会で行った研究成果により、ガイドラインなどに反映できるエビデンスの構築を目指したい。

## E. 結論

関節超音波をツールにして、検査の普及/教育活動を通じて、関節リウマチ診療拠点病院のネットワークを我が国に構築する事を目的に本研究分科会活動を行っている。

関節超音波ガイドラインの作成、日本リウマチ学会関節超音波講習会の開催、日本リウマチ学会登録ソ

ノグラファー制度の導入を通じて我が国でも関節超音波検査が普及しつつあり、それによりリウマチ診療の標準化が期待できる。その証明のための多施設共同臨床研究などを通じた日本発のエビデンスの発信の準備が整いつつある。

関節超音波検査の標準化のために、滑膜病変の偽陽性に関わる要因を本領域のエキスパートのコンセンサスにより同定し、その参照画像集を提供する準備が整った。さらに、超音波を用いた早期RA診断(分類)基準案の提示が可能と思われた。また、超音波を用いたリウマチ診療の有用性と広がり確認された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Koike T. Antiphospholipid syndrome: 30 years and our contribution. *Int J Rheum Dis.* 18(2):233-41, 2015.
2. Yamanaka H, Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Takei S, Takeuchi T, Tanaka Y, Suzuki H, Shinmura Y, Koike T. Trend of patient characteristics and its impact on the response to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: post hoc time-course analysis of an all-case PMS in Japan. *Mod Rheumatol.* 25(4):495-502, 2015.
3. Kaneko Y, Koike T, Oda H, Yamamoto K, Miyasaka N, Harigai M, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Takeuchi T. Obstacles to the implementation of the treat-to-target strategy for rheumatoid arthritis in clinical practice in Japan. *Mod Rheumatol.* 25(1):43-49, 2015.
4. Takeuchi T, Yamamoto K, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Miyasaka N and Koike T. Early response to certolizumab pegol predicts long-term outcomes in patients with active rheumatoid arthritis: results from the Japanese studies. *Mod Rheumatol.* 25(1):11-20,

2015.

5. Kataoka H, Yasuda S, Fukaya S, Oku K, Horita T, Atsumi T, Koike T. Decreased expression of Runx1 and lowered proportion of Foxp3 + CD25 + CD4 + regulatory T cells in systemic sclerosis. *Mod Rheumatol.* 25(1):90-5, 2015.
6. Takeuchi T, Miyasaka N, Inui T, Yano T, Yoshinari T, Abe T, Koike T. Prediction of clinical response after 1 year of infliximab therapy in rheumatoid arthritis based on disease activity at 3 months: posthoc analysis of the RISING study. *J Rheumatol.* 42(4):599-607, 2015.
7. Kono M, Yasuda S, Stevens RL, Koide H, Kurita T, Shimizu Y, Kanetsuka Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Shimizu T, Majima T, Koike T, Atsumi T. Ras guanine nucleotide-releasing protein 4 is aberrantly expressed in the fibroblast-like synoviocytes of patients with rheumatoid arthritis and controls their proliferation. *Arthritis Rheumatol.* 67(2):396-407, 2015.
8. Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Yasuda S, Yamanishi Y, Kita Y, Matsubara T, Iwamoto M, Shoji T, Okada T, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T. The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naive early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. *Ann Rheum Dis.* 75(1):75-83, 2016.
9. Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Sumida T, Mimori T, Koike T, Endo K, Mashino N, Yamamoto K. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis who are refractory to conventional therapy. *Mod Rheumatol.* 26(1):80-86, 2016.

10. Tsuru T, Tanaka Y, Kishimoto M, Saito K, Yoshizawa S, Takasaki Y, Miyamura T, Niuro H, Morimoto S, Yamamoto J, Lledo-Garcia R, Shao J, Tatematsu S, Togo O, Koike T. Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of epratuzumab in Japanese patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: Results from a phase 1/2 randomized study. *Mod Rheumatol.* 26(1):87-93, 2016.
11. Ikeda K, Narita A, Ogasawara M, Ohno S, Kawahito Y, Kawakami A, Ito H, Matsushita I, Suzuki T, Misaki K, Ogura T, Kamishima T, Seto Y, Nakahara R, Kaneko A, Nakamura T, Henmi M, Fukae J, Nishida K, Sumida T, Koike T. Consensus-based identification of factors related to false-positives in ultrasound scanning of synovitis and tenosynovitis. *Mod Rheumatol.* 26(1):9-14, 2016.
12. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Ishii Y, Nakajima H, Baker D, Miyasaka N, Koike T. Prevention of joint destruction in patients with high disease activity or high C-reactive protein levels: Post hoc analysis of the GO-FORTH study. *Mod Rheumatol.* Oct 16:1-8, 2015.
13. Takeuchi T, Yamamoto K, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Kobayashi M, Shoji T, Togo O, Miyasaka N, Koike T. Post-hoc analysis showing better clinical response with the loading dose of certolizumab pegol in Japanese patients with active rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* Dec 14:1-8, 2015.
14. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Baker D, Ishii Y, Yoshinari T. Clinical efficacy, radiographic progression, and safety through 156 weeks of therapy with subcutaneous golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior methotrexate therapy: Final results of the randomized GO-FORTH trial. *Mod Rheumatol.* Dec 23:1-10, 2015.
15. Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Mimori T, Ryu J, Takei S, Takeuchi T, Tanaka Y, Takasaki Y, Yamanaka H, Watanabe M, Tamada H, Koike T. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* Jan 8: 1-8, 2016.
17. Koike T, Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Takei S, Takeuchi T, Yamanaka H, Takasaki Y, Mimori T, Hisamatsu K, Komatsu S, Tanaka Y. Effect of methotrexate plus adalimumab on the achievement of rheumatoid arthritis therapeutic goals: Post Hoc analysis of Japanese patients (MELODY study). *Rheumatol Ther.* :on line, 2015.

#### 著書

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

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

超音波検査を用いた標準的関節リウマチ診療の普及と教育活動に関する研究

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

研究要旨 関節超音波ガイドラインの作成、JCR 関節超音波講習会の開催、JCR 登録ソノグラファー制度の導入を通じて我が国でも関節超音波検査が普及しつつある。関節超音波検査の普及により関節リウマチ診療の標準化が期待できる。その証明のための多施設共同臨床研究などを通じた日本発のエビデンスの発信の準備が整いつつある。

A. 研究目的

関節超音波検査の臨床応用により、我が国における関節リウマチ診療の標準化に寄与すること。標準的な関節超音波検査を全国のリウマチ専門医に普及させるため広く教育活動を行う。

B. 研究方法

(1)関節超音波ガイドラインの作成；個々の関節超音波検査実施者が標準的な観察および評価を行うことができるよう、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「関節超音波撮像法ガイドライン」、「関節超音波評価ガイドライン」を作成する。(2)関節超音波講習会の指針作成と実施；関節超音波検査の普及のための JCR 講習会を標準化するために「JCR 関節超音波検査初心者向け講習会開催指針」「同アドバンスコース開催指針」を立案し、これに則り前述の両ガイドラインを用いながら JCR 各支部主催の初心者向け講習会、JCR 主催の超音波講習会アドバンスコースをそれぞれ実施する。(3)JCR 登録ソノグラファー制度の制定；標準的な超音波検査が行える JCR 認定ソノグラファー制度の制定の前段階として JCR 登録ソノグラファー制度の規則・カリキュラムを作成し、希望者を JCR に登録する。

(倫理面への配慮)

該当せず。

C. 研究結果

(1)平成 23 年に「関節超音波撮像法ガイドライン」、平成 26 年に「関節超音波評価ガイドライン」がそれぞれ発表された。(2)EULAR の関節超音波講習会開催に関する推奨に準拠する形で指針を作成した。講師一人当たりの受講者数を制限すること、全体の半分以上の時間を実習にあてること、RA 患者を対象に実習する時間を設けることなどが記載された。平成 24 年に JCR 近畿支部、関東支部において初心者向け講習会が開催された。平成 25 年からは全ての支部で初心者向け講習会が毎年開催されている。さらにアドバンスコースは平成 25 年から毎年開催されている。参加者アンケートの結果は毎回ほぼ同様であり、講習会全体および講義、各実習の満足度は良好であった(平均 6.2~8.5 [10 段階評価])。講義スライド・配布資料の充実、より多くの患者を対象とした実習を望む意見があった。(3)平成 26 年に JCR 登録ソノグラファー制度の規則・カリキュラムを作成した。平成 26 年は 237 名が登録ソノグラファーとして学会に登録された。

D. 考察

ガイドラインの作成、全国各支部での初心者向け

超音波講習会の開催により関節超音波検査が普及しつつあるものと思われる。これまでの JCR 初心者向け講習会参加者は計 1000 名以上にのぼる。初心者向け講習会で超音波検査の裾野を広げるとともに、アドバンスコースでより上級者のレベルアップに対応できているものと思われる。一方、我が国固有の特徴として超音波技師の存在がある。解剖や疾患、病態の理解の助けになるような技師向けの独自の教育システムが必要と思われ、ウェブやメールマガジンなどを利用した教育システムを構築したい。将来的には一定レベルの技術と経験を積んだ JCR 認定ソノグラファー制度の導入を予定している。その際には超音波関連の他学会との連携も重要であろう。より中期的な目標として、我が国の医療状況に即した JCR レコメンデーションを作成予定である。保険請求に関する条件や検査報告書の標準化も同時に行いたい。

#### E. 結論

ガイドラインや講習会の開催を通じて我が国でも超音波検査が普及しつつある。超音波検査の普及により関節リウマチ診療の標準化が期待できる。その証明のための多施設共同臨床研究などを通じた日本発のエビデンスの発信の準備が整いつつある。

#### F. 健康危険情報

該当せず。

#### G. 研究発表

##### 1. 著書

- ・リウマチ診療のための関節エコー撮像法ガイドライン 羊土社 (2011/3/28)
- ・リウマチ診療のための 関節エコー評価ガイドライン～滑膜病変アトラス 羊土社 (2014/4/22)

##### 2. 学会発表

- ・大野 滋：平成 27 年 日本リウマチ学会総会シンポジウム 10 次世代のイメージング  
JCR の試み 関節超音波講習会アドバンスコー

#### ス 現状と将来展望

- ・大野 滋：平成 26 年 日本リウマチ学会総会シンポジウム 11 画像診断の進歩  
「関節超音波の普及と今後への課題」

#### H. 知的財産権の出願・登録

該当せず。

## 超音波検査を用いた滑膜病変評価における偽陽性ピットフォールの同定と コンセンサスの形成

研究分担者 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

研究要旨 本研究では、滑膜病変の偽陽性に関わる要因を本領域のエキスパートのコンセンサスにより同定し、その参照画像集を提供することを目的とした。系統的文献レビューでは、11件の超音波検査による滑膜炎または腱鞘滑膜炎評価の偽陽性に関連する文献が同定された。それに基づき21の偽陽性の要因の候補が挙げられ、その中で11の要因でコンセンサスが得られた。それらはI. グレースケール評価に関するものとII. ドプラ評価に関するものに分類され、前者はさらにA. 非特異的な滑膜所見、およびB. 低輝度または異方性により滑膜肥厚と混同されやすい解剖構造、後者はさらにA. 関節包内の正常血管、ならびにB. 多重反射に分類された。これらの項目を示す、49点の静止画と23点の動画を含む、24の健常者の関節例につき、コンセンサスが得られた。本研究では、関節超音波による滑膜病変評価における偽陽性が初めて系統的に検討され、有用な参照資料が作成された。

### A. 研究目的

関節超音波検査では、診察よりも高感度に滑膜病変が検出される。しかし近年、関節超音波検査で検出される軽度の滑膜病変の評価者間のばらつき、ならびに炎症性病態に対する特異性の低さが報告されている。本研究では、滑膜病変の偽陽性に関わる要因を本領域のエキスパートのコンセンサスにより同定し、その参照画像集を提供することを目的とした。

### B. 研究方法

本研究では、1) 系統的文献レビューを行い、2) それに基づき広く偽陽性に関わる要因の候補を収集、3) 2013年開催の日本リウマチ学会関節エコーアドバンスコース講師のコンセンサスにより重要な要因を抽出、さらに4) その参照画像の収集とコンセンサスによる抽出を行った。コンセンサスはDelphi法により決定し、80%以上の同意をコンセンサスと予め定義した。

### C. 結果

系統的文献レビューでは、11件の超音波検査による滑膜炎または腱鞘滑膜炎評価の偽陽性に関連する文献が同定された(表1)。それに基づき21の要因の候補が挙げられ、その中で11の要因でコンセンサスが得られた。それらはI. グレースケール評価に関するものとII. ドプラ評価に関するものに分類され、前者はさらにA. 非特異的な滑膜所見、およびB. 低輝度または異方性により滑膜肥厚と混同されやすい解剖構造、後者はさらにA. 関節包内の正常血管、ならびにB. 多重反射に分類された(表2)。これらの項目を示す、49点の静止画と23点の動画を含む、24の健常者の関節例につき、コンセンサスが得られた(図1, 2)。

### D. 考察

本研究では、関節超音波による滑膜病変評価における偽陽性が、初めて系統的に検討された。関節超音波検査における偽陽性の要因は偽陰性のものとは異なり、初めに系統的に検討された。関節超音波による滑膜病変評価の特異性を向上させる

貴重な資料となる。また本研究結果は、今後個々の関節における特異的なピットフォールを検討する上で、有用な枠組みを提供することが期待される。

#### E. 結論

関節超音波による滑膜病変評価の偽陽性につき、有用な参照資料が作成され、関節超音波検査標準化の基盤の一部が形成された。

#### 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, Narita A, Ogasawara M, Ohno S, Kawahito Y, Kawakami A, Ito H, Matsushita I, Suzuki T, Misaki K, Ogura T, Kamishima T, Seto Y, Nakahara R, Kaneko A, Nakamura T, Henmi M, Fukae J, Nishida K, Sumida T, Koike T. Consensus-based identification of factors related to false-positives in ultrasound scanning of synovitis and tenosynovitis. *Mod Rheumatol*. 2016;26(1):9-14.
- 2) Hiraga M, Ikeda K, Shigeta K, Sato A, Yoshitama T, Hara R, Tanaka Y. Sonographic measurements of low-echoic synovial area in the dorsal aspect of metatarsophalangeal joints in healthy subjects. *Mod Rheumatol*. 2015;25(3):386-92.
- 3) Bruyn GA, Naredo E, Iagnocco A, Balint PV, Backhaus M, Gandjbakhch F, Gutierrez M, Filer A, Finzel S, Ikeda K, Kaeley GS, Manzoni SM, Ohrndorf S, Pineda C, Richards B, Roth J, Schmidt WA, Terslev L, D'Agostino MA. The OMERACT Ultrasound Working Group 10 Years On: Update at OMERACT 12. *J Rheumatol*. 2015;42(11):2172-6.

和文

- 1) 池田 啓 (2015) 骨関節疾患の診療における関節エコーの有用性 *Rheumatology Clinical Research* 4:159-64.

- 2) 池田 啓, 中島裕史 (2015) 関節リウマチの画像診断の進歩 *日本医事新報* 4783:49.
- 3) 池田 啓, 中島裕史 (2015) 乾癬性関節炎の本態：付着部炎 *日本医事新報* 4777:51.
- 4) 池田 啓 (2015) 関節リウマチ診療における関節エコーの有用性 *Current Therapy* 33:827.
- 5) 池田 啓 (2015) リウマチ性疾患の診療における関節エコーの有用性 *臨床病理* 63:580-9.
- 6) 池田 啓, 中島裕史 (2015) 関節エコーとバイオマーカーによる薬効評価と薬効予測 炎症と免疫 23:323-8.
- 7) 池田 啓 (2015) 関節エコーによる滑膜病変評価の最適化：示指中手指節関節における予備検討 *リウマチ科* 53:187-94.
- 8) 池田 啓 (2014) 関節リウマチ診療における高感度画像診断の意義 *Pharma Medica* 32:33-6.

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録

なし

表 1. 系統的文献検索により同定された超音波検査による滑膜炎評価における偽陽性の報告

Year	Author	Study subjects	Joints assessed	Comparator	Cause of false-positive
1989	Egund	Children with painful hips	Hip	CT	Obliquity of the scanning plane
2003	Soini	RA patients and healthy volunteers	Hip	MRI	Thickening of capsule
2003	Fiocco	RA and PsA patients	Knee	Arthroscopy	Blooming artefact after contrast-enhancement
2004	Karim	RA patients	Knee	Arthroscopy	Small amount of synovial fluid
2004	Terslev	Healthy volunteers (n = 27)	IP, PIP, MCP, and 1 <sup>st</sup> CMC joints	None	Normal blood vessels
2007	Ellegaard	Healthy volunteers (n = 24)	DIP, IP, PIP, MCP joints	None	Thickening of synovium or collateral ligaments
2007	Robertson	Healthy volunteers (n = 50) and a cadaveric specimen (n = 1)	Extensor tendon sheaths of wrist	None	Anisotropy of retinaculum
2009	Luukkainen	Healthy volunteers (n = 50)	MTP and talocrural joints	None	Small amount of synovial fluid
2011	Millot	RA patients (n = 127) and age/sex-matched healthy volunteers (n = 127)	2 <sup>nd</sup> -5 <sup>th</sup> MCP and MTP joints	None	Low grade synovial thickening
2013	Magni-Manzoni	JIA patients (n = 39) and healthy children (n = 39)	IP, PIP, MCP, wrist, elbow, knee, ankle, MTP, and foot IP joints	None	Low grade joint effusion and low grade synovial hyperplasia, particularly in knee and MTP joints
2013	Sant'Ana Petterle	RA patients (n = 50) and healthy volunteers (n = 50)	Ankle and MTP joints	None	Low grade synovial thickening, particularly in 1 <sup>st</sup> MTP and talonavicular joints

CT, computed tomography; RA, rheumatoid arthritis; JIA, juvenile idiopathic arthritis; MRI, magnetic resonance image; PsA, psoriatic arthritis; IP, interphalangeal; PIP, proximal interphalangeal; MCP, metacarpophalangeal; CMC, carpometacarpal; DIP, distal interphalangeal; MTP, metatarsophalangeal.

表 2. 超音波検査による滑膜炎評価における偽陽性に関連する要因の系統的分類

I. Gray-scale assessment

A. Non-specific synovial findings

- 1) Non-specific thickening of synovial membrane
- 2) Non-specific fluid collection

B. Normal anatomical structures which can mimic synovial lesions due to either their low echogenicity or anisotropy

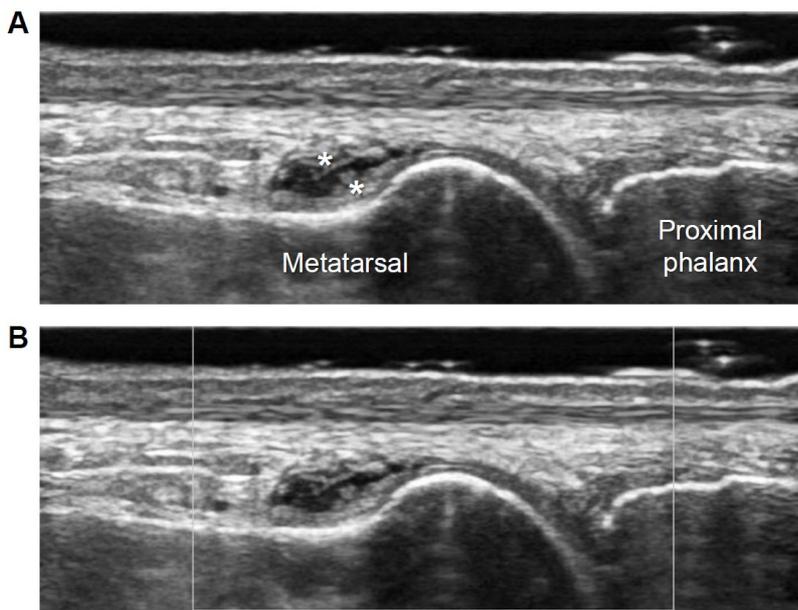
- 1) Intra-capsular connective tissues
- 2) Fibrocartilage
- 3) Ligament
- 4) Pulley
- 5) Retinaculum
- 6) Tendon
- 7) Muscle

II. Doppler assessment

A. Intra-articular normal vessels

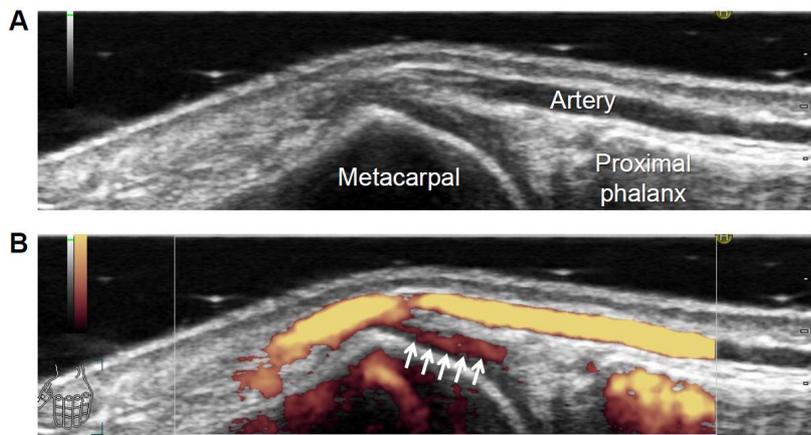
B. Reverberation

図 1. 非特異的な滑膜の肥厚の代表的画像



Dorsal aspect of metatarsophalangeal joint in the right 1<sup>st</sup> toe, longitudinal view. **A.** gray-scale image; **B.** power Doppler image. Asterisks indicate non-specific thickening of synovial membrane.

図2. 多重反射の代表的画像



Dorsal aspect of the left 1<sup>st</sup> metacarpophalangeal joint, longitudinal view. **A.** gray-scale image; **B.** power Doppler image. Arrows indicate reverberation on the hyaline cartilage due to superficial artery.

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

超音波を用いた「早期関節リウマチ分類(診断)基準」の確立および  
「超音波を用いた関節リウマチ多施設共同研究」の推進

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
分科会長・研究分担者	小池隆夫	NTT 東日本札幌病院 病院長
研究協力者	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
	西野文子	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座 医員
	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 我々は以前「超音波 PD グレード 2 以上の滑膜炎の存在が RA の診断に重要である」[Kawashiri SY, et al. Mod Rheumatol. 2013;23:36-43.] ことを報告した。今回、発症 6 ヶ月以内の未治療診断未確定関節炎 127 例を対象に後ろ向きに評価し、RA 早期診断における超音波の意義を検証し、新たに『超音波を用いた早期関節リウマチ診断(分類)基準』の確立を目指した。早期診断において超音波 PD グレード 2 以上の滑膜炎の重要性を再確認するとともに、それを軸に血清学的所見などを組み合わせることで診断精度を向上できた。また、九州地区における超音波をキーワードにした多施設共同研究(前向き観察研究)の推進を試みた。分子標的治療における超音波評価の有用性を確認するとともに、超音波を用いたリウマチ診療の広がりが確認できた。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により、より多数の施設および症例で検証・評価し、ガイドラインなどに反映できるエビデンスを確立していきたい。

#### A. 研究目的

欧州リウマチ学会(EULAR)のタスクフォースからの関節リウマチ(RA)のマネージメントにおける関節画像診断の使用に関する EULAR リコメンデーション(2013年)にもあるように、RA に認める関節傷害の客観的評価に超音波はきわめて有用なツールである。しかしながら、超音波を活用しての具体的な RA 早期診断アルゴリズムの確立や超音波をアウトカムとした多施設共同研究に関しては、未だエビデンスに乏しい。これらの課題に関して、今年度は、RA 早期診断における超音波の意義の確立『超音波を用いた早期関節リウマチ診断(分類)基準』と九州地区における超音波をキーワードにした多施設共同研究(前向き観察研究)の推進を試みた。

#### B. 研究方法

1. 私たちは以前の宮坂班研究の成果として“超音波 PD グレード 2 以上の滑膜炎の存在が RA の診断に重要である”[Kawashiri SY, et al. Mod Rheumatol. 2013;23:36-43.] ことを報告した。これをもとに、過去 1 年間に早期関節炎のため当科受診した症例を後ろ向きに評価し、RA 早期診断における超音波の意義を検証し、新たに『超音波を用いた早期関節リウマチ診断(分類)基準』の確立を目指した。対象は発症 6 ヶ月以内の未治療患者で、診断時に超音波を施行した 127 例である。診察医が RA と診断し、抗リウマチ薬による治療を開始した症例を RA と定義した。超

音波では両手 MCP・PIP 関節、手関節 22 関節および手指屈筋腱・伸筋腱、手根伸筋腱を評価した。

2. 超音波をキーワードにした多施設共同研究の推進に関しては、九州地区のリウマチ診療専門施設（26 施設）における分子標的治療薬を導入した RA 症例を対象とした多施設共同研究を導入した。平成 27 年 11 月末、分子標的治療薬を導入した RA 185 症例が登録され、3 ヶ月毎に、臨床評価・関節超音波（両手 22 関節）・血液バイオマーカーを前向きに観察している。6 ヶ月以上経過し、かつ、上記データセットが揃った 116 症例において有効性評価を行った。バイオマーカーはマルチサスペンションアレイ（45 分子）を用いて測定した。

（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. 41 症例（32.3%）が RA と分類された。非 RA としては変形性関節症（24 例）、診断未確定関節症（炎）（21 例）を多く認め、他に RS3PE 症候群（5 例）、リウマチ性多発筋痛症（5 例）、反応性関節炎（5 例）、シェーグレン症候群（5 例）などが含まれた。本研究における 2010 年 ACR/EULAR 分類基準の感度・特異度は各々 73.2%、83.7%であった。超音波による関節滑膜炎の診断精度は、グレースケール（GS）および PD とともにグレードが上がると特異度が向上するが、感度が低下した（図 1）。そのうち、PD グレード 2 以上では感度 85.4%、特異度 93%と良好な結果がえられた。PD 陽性腱鞘滑膜炎・腱周囲炎、骨びらんは感度は高くないが特異度は 90%以上であった。早期 RA の診断精度を向上させる組み合わせを検証したところ、PD グレード 2 以上または PD グレード 1 + RF/抗 CCP 抗体陽性、PD グレード 2 以上または PD 陽性腱鞘滑膜炎・腱周囲炎、PD

グレード 2 以上または抗 CCP 抗体 3 倍以上で良好な結果（いずれも正確度 90.6%）が得られた（図 2）。

2. 分子標的治療 6 ヶ月において超音波滑膜炎スコア（GS スコア、PD スコア）は有意な改善を認めた。治療 6 ヶ月の PD スコアが中央値 3 以下まで改善した症例を超音波レスポonderと定義し、ノンレスポonderとの比較を行った（図 3）。その結果をもとに多変量解析を行った結果、治療 6 ヶ月における超音波所見の治療反応性には、治療前の PD スコアに加え、生物学的製剤の使用歴が関連している可能性が示唆された（図 4）。バイオマーカーの変動には薬剤間の差を認めた。

### D. 考察

RA 早期診断において超音波 PD グレード 2 以上の滑膜炎の重要性が再確認された。また、それを軸にし、血清学的所見など組み合わせることで診断精度が向上し、本邦のリウマチ実地診療に適應すると考えられた。今回の結果をもとに多施設データを合わせて検証を広げ、最終的な早期診断（分類）基準案を提示したい。また、九州地区における超音波をキーワードにした前向きの多施設共同研究も順調に推移し、超音波を用いたリウマチ診療の広がりが確認できた。

### E. 結論

今年度の検討で、超音波を用いた早期 RA 診断（分類）基準案の提示が可能と思われ、また、超音波を用いたリウマチ診療（今回は分子標的治療導入症例）の有用性と広がりが確認された。超音波をツールにした RA 診療拠点病院ネットワーク構築分科会で行った研究成果により、ガイドラインなどに反映できるエビデンスの構築を目指したい。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

## 1. 論文発表

1. Iwamoto N, Fukui S, Umeda M, Nishino A, Nakashima Y, Suzuki T, Horai Y, Nonaka F, Okada A, Koga T, Kawashiri SY, Fujikawa K, Aramaki T, Ichinose K, Hirai Y, Tamai M, Nakamura H, Terada K, Nakashima M, Mizokami A, Origuchi T, Eguchi K, Ueki Y, Kawakami A. Evaluation of Switching from Intravenous to Subcutaneous Formulation of Tocilizumab in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Mod Rheumatol*. in press.
2. Suzuki T, Iwamoto N, Yamasaki S, Nishino A, Nakashima Y, Horai Y, Kawashiri SY, Ichinose K, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Miyamoto C, Osaki M, Ohyama K, Kuroda N, Kawakami A. Upregulation of Thrombospondin 1 Expression in Synovial Tissues and Plasma of Rheumatoid Arthritis: Role of Transforming Growth Factor- $\beta$ 1 toward Fibroblast-like Synovial Cells. *J Rheumatol*. 42 (6): 943-947, 2015.
3. Kawashiri SY, Suzuki T, Nishino A, Nakashima Y, Horai Y, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Isomoto I, Uetani M, Aoyagi K, Kawakami A. Automated Breast Volume Scanner, a new automated ultrasonic device, is useful to examine joint injuries in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. 25 (6): 837-841, 2015.
4. Kawashiri SY, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Kawakami A. Confirmation of effectiveness of tocilizumab by ultrasonography and magnetic resonance imaging in biologic agent-naïve early-stage rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol*. 25 (6): 948-953, 2015.
5. 川上 純,川尻真也,玉井慎美,上谷雅孝. 医

学と医療の最前線 関節炎の画像評価の  
進歩と課題. *日本内科学会雑誌*. 104 (4):  
788-795, 2015.

## 2. 学会発表

1. 西野文子,川尻真也,川上 純,吉玉珠美,榮樂  
信隆,松岡直樹,岡田覚丈,濱田浩朗,日高利  
彦,藤川敬太,植木幸孝,金崎克也,大坪秀雄,  
泉原智磨,右田清志. 関節超音波を用いた分子  
標的治療薬の治療反応性の評価:九州地区多施  
設共同 RA 超音波前方視的コホート研究. 第 49  
回九州リウマチ学会. 2015/3/21-22.
2. 川尻真也,川上 純,青柳 潔. 次世代のイメ  
ージング:関節超音波での血流評価の現状と将  
来展望. 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集  
会. 2015/4/23-25.
3. 西野文子,川尻真也,川上 純,吉玉珠美,榮  
樂信隆,松岡直樹,岡田覚丈,濱田浩朗,日高  
利彦,藤川敬太,都留智巳,永野修司,植木幸  
孝,有信洋二郎,田中良哉,井田弘明,福田孝  
昭,金崎克也,大坪秀雄,桑原智磨,右田清志.  
関節超音波を用いた分子標的治療薬の治療反応  
性の評価:九州地区多施設共同 RA 超音波前方  
視的コホート研究 第 59 回日本リウマチ学会総  
会・学術集会. 2015/4/23-25.
4. 西野文子,川尻真也,川上 純,吉玉珠美,榮  
樂信隆,松岡直樹,植木幸孝,岡田覚丈,都留  
智巳,日高利彦,濱田浩朗,藤川敬太,永野修  
司,有信洋二郎,田中良哉,井田弘明. 関節超  
音波を用いた生物学的製剤の治療反応の評価:  
生物学的製剤のスイッチングの観点から. 第 50  
回九州リウマチ学会. 2015/9/5-6.
5. 川尻真也,西野文子,道辻 徹,清水俊匡,梅  
田雅孝,福井翔一,中島好一,古賀智裕,岩本  
直樹,一瀬邦弘,玉井慎美,中村英樹,折口智  
樹,青柳 潔,川上 純. 関節リウマチ患者に  
おけるインドシアニンググリーン増強蛍光光学画  
像診断の有用性:超音波との比較およびバイオ  
マーカーとの関連. 第 43 回日本臨床免疫学会.  
2015/10/22-24.

6. Kawashiri S, Nishino A, Umeda M, Fukui S, Nakashima Y, Iwamoto N, Ichinose K, Nakamura H, Origuchi T, Aoyagi K, and Kawakami A. Indocyanine Green (ICG) - Enhanced Fluorescence Optical Imaging (FOI) in Patients with Active Rheumatoid Arthritis; A Comparative Study with Ultrasound and Association with Biomarkers. ACR 2015 - 米国リウマチ学会議. 2015/11/6-11.
7. Nishino A, Kawashiri S, Kawakami A, Yoshitama T, Eiraku N, Matsuoka N, Ueki Y, Okada A, Hamada H, Hidaka T, Nagano S, Tsuru T, Fujikawa K, and Arinobu Y. Ultrasound Evaluation of Efficacy of Biologic and Targeted Synthetic Dmards Toward Rheumatoid Arthritis Patients: Kyushu Multicenter Rheumatoid Arthritis Ultrasound Prospective Observational Cohort in Japan. ACR 2015 - 米国リウマチ学会議. 2015/11/6-11.

H. 知的財産権の出願・登録  
なし

図2 【早期RAの診断精度を向上させる組み合わせ】

	感度 (%)	特異度 (%)	陽性予測値 (%)	陰性予測値 (%)	正確度 (%)
2010年RA分類基準	73.2	83.7	68.2	86.7	80.3
GS ≥2+PD ≥1	80.5	86.0	73.3	90.4	84.3
PD ≥2	85.4	93.0	85.4	93.0	90.6
1. GS ≥2+PD ≥1 or 2. PD ≥2	90.2	86.1	75.6	94.9	87.4
1. PD ≥2 or 2. PD+ 腱鞘滑膜炎/腱周囲炎	90.2	90.7	82.2	95.1	90.6
1. PD ≥2 or 2. ACPA ×3	95.1	88.4	79.6	97.4	90.6
1. PD ≥2 or 2. PD ≥1+RF/ACPA陽性	92.7	89.5	80.9	96.3	90.6

図3 【超音波レスポンドーとノンレスポンドーのベースライン比較】

\* 超音波レスポンドー；治療6ヶ月のPDスコアが中央値3以下まで改善

	Responder (N=66)	Non-responder (N=50)	p
Age (years)	64	66	0.061
Gender (female/male)	58/8	42/8	0.55
Duration of disease (months)	49	72	0.063
Steinbrocker's classification Stage Class	Stage III/IV: 22 (33%) Class 3/4: 7 (11%)	Stage III/IV: 31 (62%) Class 3/4: 12 (24%)	0.002 0.054
Concomitant MTX (%)	61	32	0.71
Concomitant GCs (%)	45	32	0.048
bDMARDs-naïve patients (%)	70	50	0.032
TNF inhibitors (%)	45	32	0.14
ESR (mm/hr)	34	52	0.030
CRP (mg/dl)	0.65	1.43	0.025
DAS28-ESR	4.8	5.5	0.021
SDAI	19.8	27.8	<0.001
CDAI	18.9	25.4	0.001
PD score	4.5	10	<0.001

Median,  $\chi^2$  test/ Mann-Whitney's U test

図1 【2010年RA分類基準, 血液マーカー, 関節超音波による診断能】

	感度 (%)	特異度 (%)	陽性予測値 (%)	陰性予測値 (%)	正確度 (%)
2010年RA分類基準	73.2	83.7	68.2	86.7	80.3
血液検査					
IgM-RF陽性	75.6	75.6	59.6	86.7	75.6
ACPA陽性	63.4	93.0	81.3	84.2	83.3
関節超音波					
関節滑膜炎*					
GS grade ≥1	100	29.1	40.2	100	52.8
grade ≥2	80.5	81.4	67.3	89.7	81.1
grade 3	43.9	97.7	90.0	78.5	80.3
PD grade ≥1	92.7	80.2	69.1	95.8	84.0
grade ≥2	85.4	93.0	85.4	93.0	90.6
grade 3	26.8	97.7	84.6	73.7	74.8
手根伸筋腱鞘滑膜炎PD+	39.0	94.2	76.2	76.4	76.4
手指屈筋腱鞘滑膜炎PD+	36.6	97.7	88.2	76.4	78.0
手指伸筋腱周囲炎PD+	39.0	95.3	80.0	76.6	77.2
骨びらん	17.1	98.8	87.5	71.4	72.4

図4 【超音波レスポンドーの予測因子(多変量解析)】

	Odds ratio	95%CI	p
duration	0.99	0.99-1.00	0.20
Concomitant GCs	0.46	0.18-1.16	0.10
bDMARDs-naïve	3.05	1.19-8.14	0.019
ESR	0.99	0.97-1.00	0.35
SDAI	1.01	0.96-1.06	0.48
PD score at baseline	0.84	0.76-0.92	<0.001

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 27 年度）

研究分担者氏名： 宮 坂 信 之

雑誌

1/2

	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	Takeuchi T, Yamamoto K, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Miyasaka N, Koike T.	Early response to certolizumab pegol predicts long-term outcomes in patients with active rheumatoid arthritis: results from the Japanese studies.	Mod.Rheumatol.	25(1)	11-20	2015
2	Takeuchi T, Miyasaka N, Kawai S, Sugiyama N, Yuasa H, Yamashita N, Sugiyama N, Wagerle LC, Vlahos B, Wajdula J.	Pharmacokinetics, efficacy and safety profiles of etanercept monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: review of seven clinical trials.	Mod.Rheumatol.	25(2)	173-186	2015
3	Kaneko Y, Koike T, Oda H, Yamamoto K, Miyasaka N, Harigai M, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Takeuchi T.	Obstacles to the implementation of the treat-to-target strategy for rheumatoid arthritis in clinical practice in Japan.	Mod.Rheumatol.	25(1)	43-49	2015
4	Takeuchi T, Matsubara T, Ohta S, Mukai M, Amano K, Tohma S, Tanaka Y, Yamanaka H, Miyasaka N.	Biologic-free remission of established rheumatoid arthritis after discontinuation of abatacept: a prospective, multicentre, observational study in Japan.	Rheumatology(Oxford)	54(4)	683-691	2015
5	Sugihara T, Ishizaki T, Hosoya T, Iga S, Yokoyama W, Hirano F, Miyasaka N, Harigai M.	Structural and functional outcomes of a therapeutic strategy targeting low disease activity in patients with elderly-onset rheumatoid arthritis: a prospective cohort study (CRANE).	Rheumatology(Oxford)	54(5)	798-807	2015
6	Tanaka M, Koike R, Sakai R, Saito K, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Hara M, Kawaguchi Y, Tohma S, Takasaki Y, Dohi M, Nishioka Y, Yasuda S, Miyazaki Y, Kaneko Y, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Miyasaka N, Harigai M.	Pulmonary infections following immunosuppressive treatments during hospitalization worsened the short-term vital prognosis for patients with connective tissue disease-associated interstitial pneumonia.	Mod.Rheumatol.	25(4)	609-614	2015
7	Yamazaki H, Sakai R, Koike R, Miyazaki Y, Tanaka M, Nanki T, Watanabe K, Yasuda S, Kurita T, Kaneko Y, Tanaka Y, Nishioka Y, Takasaki Y, Nagasaka K, Nagasawa H, Tohma S, Dohi M, Sugihara T, Sugiyama H, Kawaguchi Y, Inase N, Ochi S, Hagiwara H, Kohsaka H, Miyasaka N, Harigai M; PREVENT Study Group.	Assessment of risks of pulmonary infection during 12 months following immunosuppressive treatment for active connective tissue diseases; a large-scale prospective cohort study.	J.Rheumatol.	42(4)	614-622	2015
8	Ito H, Kojima M, Nishida K, Matsushita I, Kojima T, Nakayama T, Endo H, Hirata S, Kaneko Y, Kawahito Y, Kishimoto M, Seto Y, Kamatani N, Tsutani K, Igarashi A, Hasegawa M, Miyasaka N, Yamanaka H.	Postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis using a biological agent-A systematic review and meta-analysis.	Mod.Rheumatol.	25(5)	672-678	2015
9	Takeuchi T, Miyasaka N, Inui T, Yano T, Yoshinari T, Abe T, Koike T.	Prediction of clinical response after 1 year of infliximab therapy in rheumatoid arthritis based on disease activity at 3 months: posthoc analysis of the RISING study.	J.Rheumatol.	42(4)	599-607	2015

10	Sakai R, Cho SK, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Tanaka M, Koike R, Tanaka Y, Saito K, Hirata S, Amano K, Nagasawa H, Sumida T, Hayashi T, Sugihara T, Dobashi H, Yasuda S, Sawada T, Ezawa K, Ueda A, Fujii T, Migita K, Miyasaka N, Harigai M; REAL Study Group	Head-to-head comparison of the safety of tocilizumab and atumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients (RA) in clinical practice: results from the registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry.	Arthritis Res.Ther.	17	74	2015
11	Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Yasuda S, Yamanishi Y, Kita Y, Matsubara T, Iwamoto M, Shoji T, Okada T, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T.	The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naïve early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression.	Ann.Rheum.Dis.	75(1)	75-83	2016
12	Kojima M, Nakayama T, Kawahito Y, Kaneko Y, Kishimoto M, Hirata S, Seto Y, Endo H, Ito H, Kojima T, Nishida K, Matsushita I, Tsutani K, Igarashi A, Kamatani N, Hasegawa M, Miyasaka N, Yamanaka H.	The process of collecting and evaluating evidences for the development of Guidelines for the management of rhumatoid arthritis, Japan College of Rheumatology 2014: Utilization of GRADE approach.	Mod.Rheumatol.	12	1-5[Epub ahead of print]	2015

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 27 年度）

研究分担者氏名： 宮 坂 信 之

雑誌

2/2

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
13	Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Ishii Y, Nakajima H, Baker D, Miyasaka N, Koike T.	Prevention of joint destruction in patients with high disease activity or high C-reactive protein levels: Post hoc analysis of the GO-FORTH study.	Mod.Rheumatol.	16	1-8[Epub ahead of print]	2015
14	Takeuchi T, Yamamoto K, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Kobayashi M, Shoji T, Togo O, Miyasaka N, Koike T.	Post-hoc analysis showing better clinical response with the loading dose of certolizumab pegol in Japanese patients with active rheumatoid arthritis.	Mod.Rheumatol.	14	1-8[Epub ahead of print]	2015
15	Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Baker D, Ishii Y, Yoshinari T; GO-FORTH study group.	Clinical efficacy, radiographic progression, and safety through 156 weeks of therapy with subcutaneous golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior methotrexate therapy: final results of the randomized GO-FORTH trial.	Mod.Rheumatol.	23	1-10[Epub ahead of print]	2015
16	Sakai R, Hirano F, Kihara M, Yokoyama W, Yamazaki H, Harada S, Nanki T, Koike R, Miyasaka N, Harigai M.	High prevalence of cardiovascular comorbidities in patients with rheumatoid arthritis from a population-based cross-sectional study of a Japanese health insurance database.	Mod.Rheumatol.	14	1-7[Epub ahead of print]	2015
17	Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y, Inoo M, Kobayashi-Haraoka H, Amano K, Miyata M, Murakawa Y, Yasuoka H, Hirata S, Nagasawa H, Tanaka E, Miyasaka N, Yamanaa H, Yamamoto K, Takeuchi T.	Comparison of addig tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRIAE study).	Ann.Rheum.Dis.	Jan 5 [Epub ahead of print]		2016

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 27 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	Ito H, Kojima M, Nishida K, Matsushita I, Kojima T, Nakayama T, Endo H, Hirata S, Kaneko Y, Kawahito Y, Kishimoto M, Seto Y, Kamatani N, Tsutani K, Igarashi A, Hasegawa M, Miyasaka N, Yamanaka H.	Postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis using a biological agent - a systematic review and meta-analysis -	Mod Rheumatol.	25(5)	672-8	2015
2	Kojima M, Nakayama T, Kawahito Y, Kaneko Y, Kishimoto M, Hirata S, Seto Y, Endo H, Ito H, Kojima T, Nishida K, Matsushita I, Tsutani K, Igarashi A, Kamatani N, Hasegawa M, Miyasaka N, Yamanaka H.	The process of collecting and evaluating evidences for the development of Guidelines for the management of rheumatoid arthritis, Japan College of Rheumatology 2014: Utilization of GRADE approach.	Mod Rheumatol.	in press		2015
3	Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y, Inoo M, Kobayashi-Haraoka H, Amano K, Miyata M, Murakawa Y, Yasuoka H, Hirata S, Nagasawa H, Tanaka E, Miyasaka N, Yamanaka H, Yamamoto K, Takeuchi T.	Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study).		in press		2016
4	山中 寿	関節リウマチ	今日の治療指針 第7版		1297-300	2015
5	山中 寿	関節リウマチ診療ガイドライン JCR2014	Current Therapy	33	8-12	2015
6	山中 寿	関節リウマチ診療ガイドライン 2014 の我が国における意義とその重要性	Rheumatology Clinical Research	4	4-6	2015
7	山中 寿	関節リウマチ（我が国のガイドライン）	リウマチ科	54	250-4	2015

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	山中 寿		山中 寿	講談社	2015
			関節リウマチのことがよくわかる本	東京	

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 27 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	Sakai R, Hirano F, Kihara M, Yokoyama W, Yamazaki H, Harada S, Nanki T, Koike R, Miyasaka N, Harigai M.	High prevalence of cardiovascular comorbidities in patients with rheumatoid arthritis from a population-based cross-sectional study of a Japanese health insurance database.	Mod Rheumatol.	[Epub ahead of print]	PubMed PMID: 26666766.	2015
2	Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Mimori T, Ryu J, Takei S, Takeuchi T, Tanaka Y, Takasaki Y, Yamanaka H, Watanabe M, Tamada H, Koike T.	Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol.	[Epub ahead of print]	PubMed PMID: 26635183.	2016

3	Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Baker D, Ishii Y, Yoshinari T, GO-FORTH study group.	Clinical efficacy, radiographic progression, and safety through 156 weeks of therapy with subcutaneous golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior methotrexate therapy: final results of the randomized GO-FORTH trial.	Mod Rheumatol.	[Epub ahead of print] 26474192.	PubMed PMID:	2015
4	Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Ishii Y, Nakajima H, Baker D, Miyasaka N, Koike T.	Prevention of joint destruction in patients with high disease activity or high C-reactive protein levels: Post hoc analysis of the GO-FORTH study.	Mod Rheumatol.	[Epub ahead of print] 26471830.	PubMed PMID:	2015
5	Hirose W, Uchiyama T, Nemoto A, Harigai M, Itoh K, Ishizuka T, Matsumoto M, Yamaoka K, Nanki T.	Diagnostic performance of measuring antibodies to the glycopeptidolipid core antigen specific to Mycobacterium avium complex in patients with rheumatoid arthritis: results from a cross-sectional observational study.	Arthritis Res Ther.	17	273	2015
6	Tanaka M, Sakai R, Koike R, Harigai M.	Pneumocystis Jirovecii Pneumonia in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor Inhibitors: A Pooled Analysis of 3 Agents.	J Rheumatol.	42	1726-8	2015
7	Sakai R, Cho SK, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Tanaka M, Koike R, Tanaka Y, Saito K, Hirata S, Amano K, Nagasawa H, Sumida T, Hayashi T, Sugihara T, Dobashi H, Yasuda S, Sawada T, Ezawa K, Ueda A, Fujii T, Migita K, Miyasaka N, Harigai M; REAL Study Group.	Head-to-head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients (RA) in clinical practice: results from the registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry.	Arthritis Res Ther.	17	74	2015

## 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	関節リウマチ、骨粗鬆症の副作用とその管理	田中良哉	医薬ジャーナル社	2015
		関節リウマチと骨粗鬆症 内科医が実践すべき診断 と治療	大阪市	138-144

## 研究成果の刊行に関する一覧表（平成27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	Koike T	Antiphospholipid syndrome: 30 years and our contribution.	Int J Rheum Dis.	18(2)	233-41	2015
2	Yamanaka H, Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Takei S, Takeuchi T, Tanaka Y, Suzuki H, Shinmura Y, Koike T.	Trend of patient characteristics and its impact on the response to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: post hoc time-course analysis of an all-case PMS in Japan.	Mod Rheumatol.	25(4)	495-502	2015
3	Kaneko Y, Koike T, Oda H, Yamamoto K, Miyasaka N, Harigai M, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Takeuchi T.	Obstacles to the implementation of the treat-to-target strategy for rheumatoid arthritis in clinical practice in Japan.	Mod Rheumatol.	25(1)	43-49	2015

4	Takeuchi T, Yamamoto K, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Miyasaka N and <u>Koike T</u> .	Early response to certolizumab pegol predicts long-term outcomes in patients with active rheumatoid arthritis: results from the Japanese studies.	Mod Rheumatol.	25(1)	11-20	2015
5	Kataoka H, Yasuda S, Fukaya S, Oku K, Horita T, Atsumi T, <u>Koike T</u> .	Decreased expression of Runx1 and lowered proportion of Foxp3+ CD25+CD4+ regulatory T cells in systemic sclerosis.	Mod Rheumatol.	25(1)	90-95	2015
6	Takeuchi T, Miyasaka N, Inui T, Yano T, Yoshinari T, Abe T, <u>Koike T</u> .	Prediction of clinical response after 1 year of infliximab therapy in rheumatoid arthritis based on disease activity at 3 months: posthoc analysis of the RISING study.	J Rheumatol.	42(4)	599-607	2015
7	Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Yasuda S, Yamanishi Y, Kita Y, Matsubara T, Iwamoto M, Shoji T, Okada T, van der Heijde D, Miyasaka N, <u>Koike T</u> .	The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naive early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression.	Ann Rheum Dis.	75(1)	75-83	2016
8	Kono M, Yasuda S, Stevens RL, Koide H, Kurita T, Shimizu Y, Kanetsuka Y, Oku K, Bohgaki T, Amengual O, Horita T, Shimizu T, Majima T, <u>Koike T</u> , Atsumi T.	Ras guanine nucleotide-releasing protein 4 is aberrantly expressed in the fibroblast-like synoviocytes of patients with rheumatoid arthritis and controls their proliferation.	Arthritis Rheumatol	67(2)	396-407	2015
9	Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N, Sumida T, Mimori T, <u>Koike T</u> , Endo K, Mashino N, Yamamoto K.	Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis who are refractory to conventional therapy.	Mod Rheumatol.	26(1)	80-86	2015
10	Tsuru T, Tanaka Y, Kishimoto M, Saito K, Yoshizawa S, Takasaki Y, Miyamura T, Niuro H, Morimoto S, Yamamoto J, Lledo-Garcia R, Shao J, Tatematsu S, Togo O, <u>Koike T</u> .	Safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of epratuzumab in Japanese patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus: Results from a phase 1/2 randomized study.	Mod Rheumatol.	26(1)	87-93	2016
11	Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Ishii Y, Nakajima H, Baker D, Miyasaka N, <u>Koike T</u> .	Prevention of joint destruction in patients with high disease activity or high C-reactive protein levels: Post hoc analysis of the GO-FORTH study.	Mod Rheumatol.	Oct 16[Epub ahead of print]	1-8. [Epub ahead of print]	2015
12	Takeuchi T, Yamamoto K, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Kobayashi M, Shoji T, Togo O, Miyasaka N, <u>Koike T</u> .	Post-hoc analysis showing better clinical response with the loading dose of certolizumab pegol in Japanese patients with active rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol.	Dec 14[Epub ahead of print]	1-8. [Epub ahead of print]	2015
13	Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, <u>Koike T</u> , Baker D, Ishii Y, Yoshinari T.	Clinical efficacy, radiographic progression, and safety through 156 weeks of therapy with subcutaneous golimumab in combination with active rheumatoid arthritis despite prior methotrexate therapy: Final results of the randomized GO-FORTH trial.	Mod Rheumatol.	Dec 23[Epub ahead of print]	1-10. [Epub ahead of print]	2015
14	Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Mimori T, Ryu J, Takei S, Takeuchi T, Tanaka Y, Takasaki Y, Yamanaka H, Watanabe M, Tamada H, <u>Koike T</u> .	Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol.	Jan 8[Epub ahead of print]	1-8. [Epub ahead of print]	2016

15	Koike T, Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Takei S, Takeuchi T, Yamanaka H, Takasaki Y, Mimori T, Hisamatsu K, Komatsu S, Tanaka Y.	Effect of methotrexate plus adalimumab on the achievement of rheumatoid arthritis therapeutic goals: Post Hoc analysis of Japanese patients (MELODY Study).	Rheumatol Ther.	16	On line	2015
16	Ikeda K, Narita A, Ogasawara M, Ohno S, Kawahito Y, Kawakami A, Ito H, Matsushita I, Suzuki T, Misaki K, Ogura T, Kamishima T, Seto Y, Nakahara R, Kaneko A, Nakamura T, Henmi M, Fukae J, Nishida K, Sumida T, Koike T.	Consensus-based identification of factors related to false-positives in ultrasound scanning of synovitis and tenosynovitis	Mod Rheumatol	26	9-14	2016

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	Bohgaki M, Koike T.	Antiphospholipid syndrome : clinical manifestations G. Tsokos ed.	Systemic Lupus Erythematosus basic, applied and clinical aspects	Academic press	503-508

### 研究成果の刊行に関する一覧表（平成 27 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	Takeuchi T, Matsubara T, Ohta S, Mukai M, Amano K, Tohma S, Tanaka Y, Yamanaka H, Miyasaka N	Biologic -free remission of established rheumatoid arthritis after discontinuation of abatacept : a prospective, multicenter, observational study in Japan	Rheumatology	54(4)	683-691	2015
2	Amano K, Matsubara T, Tanaka T, Inoue H, Iwahashi M, Kanamono T, Nakano T, Uchimura S, Izumihara T, Yamazaki A, Karyekar CS, Takeuchi T; Japan Abatacept Study Group	Long-term safety and efficacy of treatment with subcutaneous abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis who are methotrexate inadequate responders	Mod Rheumatol	25(5)	665-671	2015
3	Ogata A, Amano K, Dobashi H, Inoo M, Ishii T, Kasama T, Kawai S, Kawakami A, Koike T, Miyahara H, Miyamoto T, Munakata Y, Murasawa A, Nishimoto N, Ogawa N, Ojima T, Sano H, Shi K, Shono E, Suematsu E, Takahashi H, Tanaka Y, Tsukamoto H, Nomura A	Longterm safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab monotherapy: Results from the 2-year open-label extension of the MUSASHI study	J Rheumatol	42(5)	799-809	2015
4	Sakai R, Cho SK, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Tanaka M, Koike R, Tanaka Y, Saito K, Hirata S, Amano K, Nagasawa H, Sumida T, Hayashi T, Sugihara T, Dobashi H, Yasuda S, Sawada T, Ezzawa K, Ueda A, Fujii T, Migita K, Miyasaka N, Harigai M; REAL Study Group	Head-to head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients (RA) in clinical practice: results from the registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry	Arthritis Res Ther	17	74	2015
5	Takeshita M, Suzuki K, Kikuchi J, Izumi K, Kurasawa T, Yoshimoto K, Amano K, Takeuchi T	Infliximab and etanercept have distinct actions but similar effects on cytokine profiles in rheumatoid arthritis.	Cytokine	75(2)	222-227	2015

### 研究成果の刊行に関する一覧表（平成 27 年度）

研究分担者氏名： 池 田 啓

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	Ikeda K, Narita A, Ogasawara M, Ohno S, Kawahito Y, Kawakami A, Ito H, Matsushita I, Suzuki T, Misaki K, Ogura T, Kamishima T, Seto Y, Nakahara R, Kaneko A, Nakamura T, Henmi M, Fukae J, Nishida K, Sumida T, Koike T	Consensus-based identification of factors related to false-positives in ultrasound scanning of synovitis and tenosynovitis	Mod Rheumatol	26	9-14	2016
2	Hiraga M, Ikeda K, Shigeta K, Sato A, Yoshitama T, Hara R, Tanaka Y	Sonographic measurements of low-echoic synovial area in the dorsal aspect of metatarsophalangeal joints in healthy subjects	Mod Rheumatol	25	386-392	2015
3	Bruyn GA, Naredo E, Iagnocco A, Balint PV, Backhaus M, Gandjbakhch F, Gutierrez M, Filer A, Finzel S, Ikeda K, Kaeley GS, Manzoni SM, Ohrndorf S, Pineda C, Richards B, Roth J, Schmidt WA, Terslev L, D'Agostino MA	The OMERACT Ultrasound Working Group 10 Years On: Update at OMERACT 12	J Rheumatol	42	2172-2176	2015
4	池田 啓	骨関節疾患の診療における関節エコーの有用性	Rheumatology Clinical Research	4	159-164	2015
5	池田 啓, 中島裕史	関節リウマチの画像診断の進歩	日本医事新報	4783	49	2015
6	池田 啓, 中島裕史	乾癬性関節炎の本態：付着部炎	日本医事新報	4777	51	2015
7	池田 啓	関節リウマチ診療における関節エコーの有用性	Current Therapy	33	827	2015
8	池田 啓	リウマチ性疾患の診療における関節エコーの有用性	臨床病理	63	580-589	2015
9	池田 啓, 中島裕史	関節エコーとバイオマーカーによる薬効評価と薬効予測	炎症と免疫	23	323-328	2015
10	池田 啓	関節エコーによる滑膜病変評価の最適化：示指中手指節関節における予備検討	リウマチ科	53	187-194	2015

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	池田 啓	A. リウマチ性疾患へのアプローチ 3. 画像検査	編集：日本リウマチ財団教育研修委員会，日本リウマチ学会生涯教育委員会 リウマチ病学テキスト	診断と治療社 東京	2015
2	池田 啓	E. 関節リウマチの診断と治療における実践活用術 5. RA 寛解判定における超音波の有用性	監修：川上 純 リウマチ診療のための関節エコー活用ガイド	診断と治療社 東京	2015
3	池田 啓	F. 鑑別を要する疾患の超音波所見 2. リウマチ性多発筋痛症（PMR），RS3PE 症候群	監修：川上 純 リウマチ診療のための関節エコー活用ガイド	診断と治療社 東京	2015
4	池田 啓	第4章 1. インフリキシマブ	編集：田中良哉 関節リウマチ治療における生物学的製剤の選択と適正使用	日本医学出版 東京	2015

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 27 年度）

研究分担者氏名： 伊藤 宣

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	Ito H, Kojima M, Nishida K, Matsushita I, Kojima T, Nakayama T, Endo H, Hirata S, Kaneko Y, Kawahito Y, Kishimoto M, Seto Y, Kamatani N, Tsutani K,	Postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis using a biological agent - a systematic review and meta-analysis -	Mod Rheumatol	25(5)	672-8.	2015

Igarashi A, Hasegawa M, Miyasaka N, Yamanaka H.					
--	--	--	--	--	--

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 27 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	自己免疫疾患における帯状疱疹に対する免疫能	リウマチ科	54(4)	440-445	2015
2	遠藤平仁	膠原病に伴う心外膜炎・心嚢液貯留	呼吸と循環	63	1037-1041	2015

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	強皮症腎クリーゼの治療方針	三森常世、桑名正隆	文光堂	2015
			分子標的バイオ時代のリウマチ膠原病治療ストラテジー	東京	245-252

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 27 年度）

研究分担者氏名： 大野 滋

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	Ikeda K, Narita A, Ogasawara M, Ohno S, Kawahito Y, Kawakami A, Ito H, Matsushita I, Suzuki T, Misaki K, Ogura T, Kamishima T, Seto Y, Nakahara R, Kaneko A, Nakamura T, Henmi M, Fukae J, Nishida K, Sumida T, Koike T.	Consensus-based identification of factors related to false-positives in ultrasound scanning of synovitis and tenosynovitis.	Mod Rheumatol.	26(1)	9-14.	2016
2	Watanabe T, Takase-Minegishi K, Ihata A, Kunishita Y, Kishimoto D, Kamiyama R, Hama M, Yoshimi R, Kirino Y, Asami Y, Suda A, Ohno S, Tateishi U, Ueda A, Takeno M, Ishigatsubo Y.	18F-FDG and 18F-NaF PET/CT demonstrate coupling of inflammation and accelerated bone turnover in rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol.	Jul 3 [Epub ahead of print]	1-8. [Epub ahead of print]	2015
3	Kirino Y, Hama M, Takase-Minegishi K, Kunishita Y, Kishimoto D, Yoshimi R, Asami Y, Ihata A, Oba MS, Tsunoda S, Ohno S, Ueda A, Takeno M, Ishigatsubo Y.	Predicting joint destruction in rheumatoid arthritis with power Doppler, anti-citrullinated peptide antibody, and joint swelling.	Mod Rheumatol.	25(6)	842-8.	2015
4	Yoshimi R, Ihata A, Kunishita Y, Kishimoto D, Kamiyama R, Minegishi K, Hama M, Kirino Y, Asami Y, Ohno S, Ueda A, Takeno M, Ishigatsubo Y.	A novel 8-joint ultrasound score is useful in daily practice for rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol.	25(3)	379-85	2015

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 27 年度）

研究分担者氏名： 小笠原倫大

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	Ikeda K, Narita A, Ogasawara M, Ohno S, Kawahito Y, Kawakami A, Ito H, Matsushita I, Suzuki T, Misaki K, Ogura T, Kamishima T, Seto Y, Nakahara R, Kaneko A, Nakamura T, Henmi M, Fukae J, Nishida K, Sumida T, Koike T.	Consensus-based identification of factors related to false-positives in ultrasound scanning of synovitis and tenosynovitis.	Mod Rheumatol	26(1)	9-14	2016
---	--	---	---------------	-------	------	------

## 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 鈴木毅, 小笠原倫大	関節リウマチ(手首・手指)	石崎 一穂, 鈴木 毅, 藤原 憲太	メジカルビュー社	2015
		これから始める運動器・関節エコー	東京	190-238

## 研究成果の刊行に関する一覧表(平成27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 Yamazaki H, Sakai R, Koike R, Miyazaki Y, Tanaka M, Nanki T, Watanabe K, Yasuda S, Kurita T, Kaneko Y, Tanaka Y, Nishioka Y, Takasaki Y, Nagasaka K, Nagasawa H, Tohma S, Dohi M, Sugihara T, Sugiyama H, Kawaguchi Y, Inase N, Ochi S, Hagiyaama H, Kohsaka H, Miyasaka N, Harigai M; for the PREVENT Study Group.	Assessment of Risks of Pulmonary Infection During 12 Months Following Immunosuppressive Treatment for Active Connective Tissue Diseases: A Large-scale Prospective Cohort Study.	J Rheumatol.	42(4)	614-22	2015
2 Ito H, Kojima M, Nishida K, Matsushita I, Kojima T, Nakayama T, Endo H, Hirata S, Kaneko Y, Kawahito Y, Kishimoto M, Seto Y, Kamatani N, Tsutani K, Igarashi A, Hasegawa M, Miyasaka N, Yamanaka H.	Postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis using a biological agent - a systematic review and meta-analysis -	Mod Rheumatol.	25(5)	672-8	2015
3 Akiyama M, Kaneko Y, Hanaoka H, Kuwana M, Takeuchi T.	Acute kidney injury due to renal sarcoidosis during etanercept therapy: a case report and a literature review.	Intenal Med	54(9)	1131-4	2015
4 Kojima M, Nakayama T, Kawahito Y, Kaneko Y, Kishimoto M, Hirata S, Seto Y, Endo H, Ito H, Kojima T, Nishida K, Matsushita I, Tsutani K, Igarashi A, Kamatani N, Hasegawa M, Miyasaka N, Yamanaka H.	The process of collecting and evaluating evidences for the development of Guidelines for the management of rheumatoid arthritis, Japan College of Rheumatology 2014: Utilization of GRADE approach.	Mod Rheumatol.	in press		2015
5 Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y, Inoo M, Kobayashi-Haraoka H, Amano K, Miyata M, Murakawa Y, Yasuoka H, Hirata S, Nagasawa H, Tanaka E, Miyasaka N, Yamanaka H, Yamamoto K, Takeuchi T.	Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomised, controlled study (SURPRISE study).		in press		2016

## 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 金子祐子, 竹内勤	Biologic DMARD	田中良哉	医薬ジャーナル社	2015
		関節リウマチと骨粗鬆症	大阪	103-108

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 27 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	Iwamoto N, Fukui S, Umeda M, Nishino A, Nakashima Y, Suzuki T, Horai Y, Nonaka F, Okada A, Koga T, Kawashiri SY, Fujikawa K, Aramaki T, Ichinose K, Hirai Y, Tamai M, Nakamura H, Terada K, Nakashima M, Mizokami A, Origuchi T, Eguchi K, Ueki Y, Kawakami A.	Evaluation of Switching from Intravenous to Subcutaneous Formulation of Tocilizumab in Patients with Rheumatoid Arthritis.	Mod Rheumatol		in press	
2	Suzuki T, Iwamoto N, Yamasaki S, Nishino A, Nakashima Y, Horai Y, Kawashiri SY, Ichinose K, Arima K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Miyamoto C, Osaki M, Ohyama K, Kuroda N, Kawakami A.	Upregulation of Thrombospondin 1 Expression in Synovial Tissues and Plasma of Rheumatoid Arthritis: Role of Transforming Growth Factor-1 toward Fibroblast-like Synovial Cells.	J Rheumatol	42 (6)	943-947	2015
3	Kawashiri SY, Suzuki T, Nishino A, Nakashima Y, Horai Y, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Isomoto I, Uetani M, Aoyagi K, Kawakami A.	Automated Breast Volume Scanner, a new automated ultrasonic device, is useful to examine joint injuries in patients with rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol	25 (6)	837-841	2015
4	Kawashiri SY, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Kawakami A.	Confirmation of effectiveness of tocilizumab by ultrasonography and magnetic resonance imaging in biologic agent-naïve early-stage rheumatoid arthritis patients.	Mod Rheumatol	25 (6)	948-953	2015
5	Ikeda K, Narita A, Ogasawara M, Ohno S, Kawahito Y, Kawakami A, Ito H, Matsushita I, Suzuki T, Misaki K, Ogura T, Kamishima T, Seto Y, Nakahara R, Kaneko A, Nakamura T, Henmi M, Fukae J, Nishida K, Sumida T, Koike T	Consensus-based identification of factors related to false-positives in ultrasound scanning of synovitis and tenosynovitis	Mod Rheumatol	26	9-14	2016
6	川上 純, 川尻真也, 玉井慎美, 上谷雅孝 .	医学と医療の最前線 関節炎の画像評価の進歩と課題	日本内科学会雑誌	104 (4)	788-795	2015

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	川上 純	A. 超音波を取り入れた関節リウマチ診療の基礎知識 関節リウマチ診療の基礎知識	川尻真也、中村英樹	診断と治療社	2015
			リウマチ診療のための関節エコー活用ガイド	東京都	1-7

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 27 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	Ito H, Kojima M, Nishida K, Matsushita I, Kojima T, Nakayama T, Endo H, Hirata S, Kaneko Y, Kawahito Y, Kishimoto M, Seto Y, Kamatani N, Tsutani K, Igarashi A, Hasegawa M, Miyasaka N, Yamanaka H.	Postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis using a biological agent - A systematic review and meta-analysis.	Mod Rheumatol.	25(5)	672-8	2015

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	病態・予後不良因子および疾患活動性評価に基づく治療アプローチ	松本 功、保田晋助、三森経世、桑名正隆	文光堂	2015
			リウマチ・膠原病・診療ハイグレード	東京	2-15
2	川人 豊	診療ガイドライン 2014 からみた従来型低分子抗リウマチ薬の使用法	田中 基博	ライフメディコム	2015
			Current Therapy33(8)	東京	755-759
3	川人 豊	関節リウマチ診療ガイドラインの2014におけるMTX治療の意義とその位置づけ	竹内 勤	先端医学社	2015
			Rheumatology Clinical Research 4(2)	東京	12-16
4	川人 豊	TNF阻害薬以外の生物学的製剤	竹内 勤	南山堂	2015
			Rheumatology Clinical Research 4(1)	東京	24-27
5	川人 豊	生物学的製剤が推奨される関節リウマチ患者-病態とその診かた	村井 恵美	南山堂	2015
			Rp レシピ.14(4)	東京	16-18

### 研究成果の刊行に関する一覧表（平成27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	Lau CS, Chia F, Harrison A, Hsieh TY, Jain R, Jung SM, Kishimoto M, et al.	APLAR rheumatoid arthritis treatment recommendations.	Int J Rheum Dis	18(7)	685-713	2015
2	Yoshida K, Kishimoto M, Radner H, et al.	Low Rates of Biological-free CDAI Remission Maintenance after Biological DMARD Discontinuation while in Remission in a Japanese Multi-center RA Registry.	Rheumatology	55(2) doi:10.1093/rheumatology/kev329	286-290	2016
3	Yoshida K, Kishimoto M, et al.	Incidence and Predictors of Biological Antirheumatic Drug Discontinuation Attempts among Patients with Rheumatoid Arthritis in Remission: A CORRONA and NinJa Collaborative Cohort Study.	J Rheumatol 2015	42(12) doi:10.3899/jrheum.150240	2238-2246	2015
4	Kojima M, Nakayama T, Kawahito Y, Kaneko Y, Kishimoto M, et al.	The process of collecting and evaluating evidences for the development of Guidelines for the management of rheumatoid arthritis, Japan College of Rheumatology 2014: Utilization of GRADE approach.	Mod Rheumatol. 2015 Aug 12;1-5 [Epub]	DOI:10.3109/14397595.2015.1069474		2015
5	Ito H, Kojima M, Nishida K, Matsushita I, Kojima T, Nakayama T, Endo H, Hirata S, Kaneko Y, Kawahito Y, Kishimoto M, et al.	Postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis using a biological agent-A systematic review and meta-analysis.	Mod Rheumatol	25(5) doi: 10.3109/14397595.2015.1014302	672-8	2015

### 研究成果の刊行に関する一覧表（平成27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	Kojima T, Takahashi N, Kaneko A, Kida D, Hirano Y, Fujibayashi T, Yabe Y, Takagi H, Oguchi T, Miyake H, Kato T, Watanabe T, Hayashi M, Shioura T, Kanayama Y, Funahashi K, Asai S, Yoshioka Y, Terabe K, Takemoto T, Asai N, Ishiguro N	Predictive factors for achieving low disease activity at 52 weeks after switching from tumor necrosis factor inhibitors to abatacept: results from a multicenter observational cohort study of Japanese patients.	Clinical Rheumatology	35(1)	219 - 225	2016

2	Fujibayashi T, Takahashi N, Kida D, Kaneko A, Hirano Y, Fukaya N, Yabe Y, Oguchi T, Tsuboi S, Miyake H, Takemoto T, Kawasaki M, Ishiguro N, <u>Kojima T</u> .	Comparison of efficacy and safety of tacrolimus and methotrexate in combination with abatacept in patients with rheumatoid arthritis; a retrospective observational study in the TBC Registry.	Modern Rheumatology	25 ( 6 )	825 - 830	2015
3	Yoshioka Y, Takahashi N, Kaneko A, Hirano Y, Kanayama Y, Kanda H, Takagi H, Ito T, Kato T, Saito K, Funahashi K, Asai S, Takemoto T, Terabe K, Asai N, Ishiguro N, <u>Kojima T</u> .	Disease activity early in treatment as a predictor of future low disease activity in RA patients treated with iguratimod.	Modern Rheumatology	3	1 - 6	2015
4	Kojima M, <u>Kojima T</u> , Suzuki S, Takahashi N, Funahashi K, Asai S, Yoshioka Y, Terabe K, Asai N, Takemoto T, Ishiguro N	Patient-reported outcomes as assessment tools and predictors of long-term prognosis: a 7-year follow-up study of patients with rheumatoid arthritis.	International journal of Rheumatic diseases			2015
5	Asai S, Takahashi N, Funahashi K, Yoshioka Y, Takemoto T, Terabe K, Asai N, Ishiguro N, <u>Kojima T</u> .	Concomitant Methotrexate Protects Against Total Knee Arthroplasty in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor Inhibitors.	The Journal of Rheumatology	42 ( 12 )	2255 - 2260	2015
6	Takahashi N, <u>Kojima T</u> , Kaneko A, Kida D, Hirano Y, Fujibayashi T, Yabe Y, Takagi H, Oguchi T, Miyake H, Kato T, Watanabe T, Hayashi M, Kanayama Y, Funahashi K, Asai S, Yoshioka Y, Takemoto T, Terabe K, Asai N, Ishiguro N	Longterm efficacy and safety of abatacept in patients with rheumatoid arthritis treated in routine clinical practice: effect of concomitant methotrexate after 24 weeks.	The Journal of Rheumatology	42 ( 5 )	786 - 793	2015
7	Takahashi N, Fujibayashi T, Kida D, Hirano Y, Kato T, Kato D, Saito K, Kaneko A, Yabe Y, Takagi H, Oguchi T, Miyake H, Watanabe T, Hayashi M, Kanayama Y, Funahashi K, Hanabayashi M, Hirabara S, Asai S, Takemoto T, Terabe K, Asai N, Yoshioka Y, Ishiguro N, <u>Kojima T</u> .	Concomitant methotrexate and tacrolimus augment the clinical response to abatacept in patients with rheumatoid arthritis with a prior history of biological DMARD use.	Rheumatology International	35 ( 10 )	1707 - 1716	2015
8	Asai S, <u>Kojima T</u> , Oguchi T, Kaneko A, Hirano Y, Yabe Y, Kanayama Y, Takahashi N, Funahashi K, Hanabayashi M, Hirabara S, Yoshioka Y, Takemoto T, Terabe K, Asai N, Ishiguro N	Effects of Concomitant Methotrexate on Large Joint Replacement in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tumor Necrosis Factor Inhibitors: A Multicenter Retrospective Cohort Study in Japan.	Arthritis Care & Research (Hoboken)	67 ( 10 )	1363 - 1370	2015
9	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, Hayashi M, Tsuboi S, Kanayama Y, Funahashi K, Hanabayashi M, Hirabara S, Asai S, Yoshioka Y, Ishiguro N	Use of a 12-week observational period for predicting low disease activity at 52 weeks in RA patients treated with abatacept: a retrospective observational study based on data from a Japanese multicentre registry study.	Rheumatology (Oxford)	54 ( 5 )	854 - 859	2015
10	<u>小嶋俊久</u>	【最新 整形外科医が知っておきたい薬の使い方】 関節リウマチ J A K 阻害薬 (トファシチニブ)	関節外科	34 巻	95-98	2015
11	<u>小嶋俊久</u>	【日本リウマチ学会関節リウマチ診療ガイドライン 2014】 関節リウマチ診療ガイドライン 2014 におけるリハビリテーションの意義とその位置づけ	Rheumatology Clinical Research	4 巻 2 号	107-110	2015
12	<u>小嶋俊久</u>	生物学的製剤が教えてくれたこと - 現状と今後 -	福井県臨床整形外科医会 だより 福井県臨床整形外科医会	19 号	24	2015

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	A-5: 関節穿刺法・関節液検査	日本リウマチ財団教育研修委員会 日本リウマチ学会 生涯教育委員会	診断と治療社	2016
		リウマチ病学テキスト改訂第2版	東京	35

### 研究成果の刊行に関する一覧表（平成 27 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 M. Kojima, T.Nakayama, Y.Kawahito, Y.Kaneko, M.Kishimoto, S.Hirata, Y.Seto, H.Endo, H.Ito, T.Kojima, K.Nishida, I.Matsushita, K.Tsutani, A.Igarashi, N.Kamatani, M.Hasegawa, N.Miyasaka, H.Yamanaka.	The process of collecting and evaluating evidences for the development of Guidelines for the management of rheumatoid arthritis, Japan College of Rheumatology 2014: Utilization of GRADE approach.	Mod Rheumatol.	Epub ahead of print	1-5	2015
2 小嶋雅代	【日本リウマチ学会関節リウマチ診療ガイドライン 2014】関節リウマチ診療ガイドライン 2014 作成における GRADE システムを用いた新たな試み	Rheumatology Clinical Research	4	81-85	2015

### 研究成果の刊行に関する一覧表（平成 27 年度）

研究分担者氏名： 酒井良子

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 Sakai R, Hirano F, Kihara M, Yokoyama W, Yamazaki H, Harada S, Nanki T, Koike R, Miyasaka N, Harigai M.	High prevalence of cardiovascular comorbidities in patients with rheumatoid arthritis from a population-based cross-sectional study of a Japanese health insurance database.	Mod Rheumatol.	[Epub ahead of print] PubMed PMID: 26666766.		2015
2 Sakai R, Cho SK, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Tanaka M, Koike R, Tanaka Y, Saito K, Hirata S, Amano K, Nagasawa H, Sumida T, Hayashi T, Sugihara T, Dobashi H, Yasuda S, Sawada T, Ezawa K, Ueda A, Fujii T, Migita K, Miyasaka N, Harigai M; REAL Study Group.	Head-to-head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients (RA) in clinical practice: results from the registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry.	Arthritis Res Ther.	17	74	2015
3 Tanaka M, Sakai R, Koike R, Harigai M.	Pneumocystis Jirovecii Pneumonia in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor Inhibitors: A Pooled Analysis of 3 Agents.	J Rheumatol.	42	1726-8	2015

### 研究成果の刊行に関する一覧表（平成 27 年度）

研究分担者氏名： 鈴木毅

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	Ikeda K, Narita A, Ogasawara M, Ohno S, Kawahito Y, Kawakami A, Ito H, Matsushita I, Suzuki T, Misaki K, Ogura T, Kamishima T, Seto Y, Nakahara R, Kaneko A, Nakamura T, Henmi M, Fukae J, Nishida K, Sumida T, Koike T	Consensus-based identification of factors related to false-positives in ultrasound scanning of synovitis and tenosynovitis	Mod Rheumatol	26	9-14	2016
---	---	--	---------------	----	------	------

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 鈴木 毅, 小笠原倫大	関節リウマチ(手首・手指)	石崎 一穂, 鈴木 毅, 藤原 憲太	メジカルビュー社	2015
		これから始める運動器・関節エコー	東京	190-238

### 研究成果の刊行に関する一覧表(平成27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 Ito H, Kojima M, Nishida K, Matsushita I, Kojima T, Nakayama T, Endo H, Hirata S, Kaneko Y, Kawahito Y, Kishimoto M, Seto Y, Kamatani N, Tsutani K, Igarashi A, Hasegawa M, Miyasaka N, Yamanaka H.	Postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis using a biological agent - A systematic review and meta-analysis.	Mod Rheumatol	25(5)	672-8	2015
2 Kojima M, Nakayama T, Kawahito Y, Kaneko Y, Kishimoto M, Hirata S, Seto Y, Endo H, Ito H, Kojima T, Nishida K, Matsushita I, Tsutani K, Igarashi A, Kamatani N, Hasegawa M, Miyasaka N, Yamanaka H.	The process of collecting and evaluating evidences for the development of Guidelines for the management of rheumatoid arthritis, Japan College of Rheumatology 2014: Utilization of GRADE approach.	Mod Rheumatol	Aug 12	1-5	2015

### 研究成果の刊行に関する一覧表(平成27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 Mukai T, Gallant R, Ishida S, Kittaka M, Yoshitaka T, Fox DA, Morita Y, Nishida K, Rottapel R, Ueki Y	Loss of SH3BP2 function suppresses bone destruction in TNF-driven and collagen-induced arthritis mouse models	Arthritis Rheumatol	67(3)	656-667	2015
2 Ozawa M, Nishida K, Yoshida A, Saito T, Harada R, Machida T, Ozaki T	Hyaluronan suppresses mechanical stress-induced expression of catabolic enzymes by human chondrocytes via inhibition of IL-1 production and subsequent NF- $\kappa$ B activation	Inflammation Res	64(3-4)	243-52	2015
3 Nakahara R, Nishida K, Hashizume K, Harada R, Machida T, Horita M, Ohtsuka A, Ozaki T	MRI of Rheumatoid Arthritis: Comparing the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT) Scoring and Volume of Synovitis for the Assessment of Biologic Therapy	Acta Med Okayama	69(1)	29-35	2015
4 Ito H, Kojima M, Nishida K, Matsushita I, Kojima T, Nakayama T, Endo H, Hirata S, Kaneko Y, Kawahito Y, Kishimoto M, Seto Y, Kamatani N, Tsutani K, Igarashi A, Hasegawa M, Miyasaka N, Yamanaka H	Postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis using a biological agent - a systematic review and meta-analysis-	Modern Rheumatol	25(5)	672-8	2015

5	Kojima M, Nakayama T, Kawahito Y, Kaneko Y, Kishimoto M, Hirata S, Seto Y, Endo H, Ito H, Kojima T, Nishida K, Matushita I, Tsutani K, Igarashi A, Kamatani N, Hasegawa M, Miyasaka M, Yamanaka H	The process of collecting and evaluating evidences for the development of clinical practice guidelines to manage patients with rheumatoid arthritis in Japan: utilization of GRADE approach	Modern Rheumatol	Aug 12	1-5	2015
6	Saito T, Nishida K, Hashizume K, Nakahara R, Harada R, Machida T, Horita M, Ozaki T	Clinical and radiographic study of partial arthrodesis for rheumatoid wrists	Modern Rheumatol	Jul 13	1-5	2015
7	Kadota Y, Nishida K, Hashizume K, Nasu Y, Nakahara R, Kanazawa T, Ozawa M, Harada R, Machida T, Ozaki T.	Risk factors for surgical site infection and delayed wound healing after orthopaedic surgery in rheumatoid arthritis patients	Modern Rheumatol	Sep 10	1-7	2015
8	Ikeda K, Narita A, Ogasawara M, Ohno S, Kawahito Y, Kawakami A, Ito H, Matsushita I, Suzuki T, Misaki K, Ogura T, Kamishima T, Seto Y, Nakahara R, Kaneko A, Nakamura T, Henmi M, Fukae J, Nishida K, Sumida T, Koike T	Consensus-based identification of factors related to false-positives in ultrasound scanning of synovitis and tenosynovitis	Modern Rheumatol	Oct 19	1-6	2015
9	井上 一, 西田圭一郎	リウマチ外科の歴史	臨整外	50(2)	142-146	2015
10	西田圭一郎	軟骨細胞	Keynote R.A	3(3)	113-116	2015
11	那須義久, 西田圭一郎	手術療法の適応と周術期対策	カレントセラピー	33(8)	785-790	2015
12	那須義久, 西田圭一郎	関節リウマチ IL-6/CTLA4 をターゲットとする生物学的製剤	関節外科	34	87-94	2015

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	橋詰謙三、西田圭一郎	滑膜切除術	今谷潤也	メジカルビュー社	2015
			肘関節手術のすべて	東京	328-35
2	西田圭一郎	上肢の痛みへのアプローチ	日本リウマチ財団教育研修委員会	診断と治療社	2015
			リウマチ病学テキスト	東京	53-57
3	西田圭一郎	RA 診療で日常的に用いられる画像の使い方. CT 検査	リウマチ実地医会	メディカルレビュー社	2015
			リウマチクリニック Q&A 集成.	東京	26
4	中原龍一、西田圭一郎	リウマチ性多発筋痛症	技術情報協会	技術情報協会	2015
			痛みのメカニズムとこれからの治療薬・治療法の開発	東京	387-388

研究成果の刊行に関する一覧表 (平成 27 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	平田 信太郎, 岸本 暢将	【日本リウマチ学会関節リウマチ診療ガイドライン 2014】関節リウマチ診療ガイドライン 2014 における bDMARD(生物学的製剤)治療の意義とその位置づけ	Rheumatology Clinical Research	4 巻 2 号	97-102	2015

研究成果の刊行に関する一覧表 (平成 27 年度)

研究分担者氏名: 深 江 淳

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	Ikeda K, Narita A, Ogasawara M, Ohno S, Kawahito Y, Kawakami A, Ito H, Matsushita I, Suzuki T, Misaki K, Ogura T, Kamishima T, Seto Y, Nakahara R, Kaneko A, Nakamura T, Henmi M, Fukae J, Nishida K, Sumida T, Koike T	Consensus-based identification of factors related to false-positives in ultrasound scanning of synovitis and tenosynovitis.	Mod Rheumatol	26	9-14	2016
---	---	---	---------------	----	------	------

## 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	深江 淳	関節リウマチ診療における超音波検査装置へのニーズ	骨・関節・軟骨治療のための新製品開発と臨床ニーズ	株)技術情報協会 東京	2015 173-177
2	深江 淳	治療効果判定における超音波の有用性	監修：川上 純 リウマチ診療のための関節エコー活用ガイド	診断と治療社 東京	2015 72-76

## 研究成果の刊行に関する一覧表（平成 27 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	Ito H, Kojima M, Nishida K, Matsushita I, Kojima T, Nakayama T, Endo H, Hirata S, Kaneko Y, Kawahito Y, Kishimoto M, Seto Y, Kamatani N, Tsutani K, Igarashi A, Hasegawa M, Miyasaka N, Yamanaka H.	Postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis using a biological agent - A systematic review and meta-analysis.	Mod Rheumatol.	25(5)	672-8	2015
2	Kojima M, Nakayama T, Kawahito Y, Kaneko Y, Kishimoto M, Hirata S, Seto Y, Endo H, Ito H, Kojima T, Nishida K, Matsushita I, Tsutani K, Igarashi A, Kamatani N, Hasegawa M, Miyasaka N, Yamanaka H.	The process of collecting and evaluating evidences for the development of Guidelines for the management of rheumatoid arthritis, Japan College of Rheumatology 2014: Utilization of GRADE approach.	Mod Rheumatol.	Aug 12	1-5. [Epub ahead of print]	2015
3	Ikeda K, Narita A, Ogasawara M, Ohno S, Kawahito Y, Kawakami A, Ito H, Matsushita I, Suzuki T, Misaki K, Ogura T, Kamishima T, Seto Y, Nakahara R, Kaneko A, Nakamura T, Henmi M, Fukae J, Nishida K, Sumida T, Koike T	Consensus-based identification of factors related to false-positives in ultrasound scanning of synovitis and tenosynovitis.	Mod Rheumatol.	Oct 12	1-6. [Epub ahead of print]	2015
4	松下 功	今後の新薬・新たに期待される薬剤 .	関節外科	34	108-14	2015
5	松下 功	学会を聞く 第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会	整形外科	66	286-8	2015
6	元村 拓、松下 功、下条竜一、木村友厚	滑膜組織における病理学的所見と超音波パワードップラー信号 .	臨床リウマチ	27	40-50	2015
7	元村 拓、松下 功、木村友厚	疾患活動性を厳密にコントロールした関節リウマチ患者に対する関節温存前足部形成術 .	中部整形災害外科学会誌	58	311-2	2015
8	松下 功、元村 拓、今西理恵子、木村友厚	Short taper wedge 型ステムを用いたセメントレス人工股関節置換術の臨床成績と X 線学的評価 - RA と OA の比較検討 - .	日本人工関節学会誌	45	833-4	2015
9	今西理恵子、松下 功、元村 拓、木村友厚	JHEQ を用いた THA 術後早期の臨床評価 .	Hip Joint	41	159-62	2015
10	廣川達郎、元村拓、松下 功、木村友厚	両足関節破壊をきたした分類不能関節炎の 1 例 .	整形外科	66	1373-6	2015
11	浦田隆司、長田龍介、頭川峰志、元村拓、松下 功、木村友厚	非定型大腿骨骨折に対して大腿骨内側顆からの有茎薄骨移植を行った 1 例 .	整形外科	66	1177-80	2015

## 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	骨びらん・軟骨障害	川上 純	診断と治療社	2015
			リウマチ診療のための関節エコー活用ガイド	東京	52-56
2	松下 功	運動器の外科的療法	日本リウマチ学会・日本リウマチ財団	診断と治療社	2015
			リウマチ病学テキスト	東京	452-457
3	松下 功	骨破壊のメカニズム（関節リウマチ）		技術情報協会	2015
			骨・関節・軟骨治療のための新製品開発と臨床ニーズ	東京	41-44