

厚生労働行政推進調査事業費補助金  
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28年度 総括・分担研究報告書

平成29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	5
-----------------------	---

(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	15
-------------	----

(研究分担者・分科会長) 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

(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	23
-----------	----

(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 特任助教 酒井良子

#### 2. 日本における分子標的治療薬使用関節リウマチ患者に関する

アウトカム研究	27
---------	----

(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 特任助教 酒井良子

### 【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

(研究分担者・分科会長) 北海道大学 名誉教授 / NTT 東日本札幌病院 院長 小池隆夫

#### 2. 超音波を用いた早期関節リウマチ分類基準の提言

(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

3 . 関節エコーによる朝のこわばり評価の臨床的意義の検討 . . . . . 42  
(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 . . . 47  
(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

**. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . . 49**

**. 論文別刷 . . . . . 77**

厚生労働行政推進調査事業費補助金  
難治性疾患等政策研究事業(免疫アレルギー疾患等政策研究事業  
(免疫アレルギー疾患政策研究分野))  
総括研究報告書

我が国の関節リウマチ診療標準化のための研究

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

研究要旨：我が国の関節リウマチ(RA)診療の標準化を目指して、1)エビデンスに基づいた診療ガイドラインの作成(すでに2014年に専門医向けのガイドラインは策定済のため、今回は一般医向けのガイドライン策定を目指す)、2)RA患者の疫学データベースの構築とその解析(具体的にはJapan Medical Data Claims Dataを用いての我が国のRA患者における合併症リスクの検討及び我が国における分子標的治療薬使用関節リウマチ患者に関するアウトカム研究)、3)医療の標準化・及び関節リウマチ診療拠点病院ネットワークの構築のツールとして、日本リウマチ学会とともに関節超音波検査の普及と教育活動、関節超音波検査を用いた早期関節リウマチ診断基準の確立などを行う。これによって、我が国RA患者の実態を把握するとともに、治療の標準化、均てん化を行い、リウマチ診療拠点病院ネットワークを構築し、国際的格差、地域格差、施設間格差などの解消に努め、我が国RA患者の関節予後さらには生命予後の改善を目指す。また、平成23年8月に厚生科学審議会疾病対策部会リウマチ・アレルギー対策委員会が策定したリウマチ・アレルギー対策委員会報告書(リウマチ対策と略)について施策の実施状況の調査と評価を行い、来年度以降に新たなリウマチ対策の策定を行うことを目指す。

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

研究分担者  
天野宏一 埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科 教授  
池田 啓 千葉大学医学部附属病院アレルギー・膠原病内科 助教  
伊藤 宣 京都大学大学院医学研究科整形外科学講座 准教授  
遠藤平仁 公益財団法人湯浅報恩会寿泉堂総合病院 部長  
大野 滋 横浜市立大学附属市民総合医療センター 准教授  
小笠原倫大 順天堂大学膠原病内科 准教授  
金子祐子 慶應義塾大学医学部リウマチ内科 専任講師  
川上 純 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座 教授  
川人 豊 京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学 准教授  
岸本暢将 聖路加国際大学聖路加国際病院アレルギー膠原病科 医長  
小嶋俊久 名古屋大学医学部附属病院整形外科 講師  
小嶋雅代 名古屋市立大学大学院医学研究科医学・医療教育学分野 准教授  
酒井良子 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターリウマチ性疾患薬剤疫学研究部門 特任助教  
鈴木 毅 日本赤十字社医療センターアレルギー・リウマチ科 部長

瀬戸洋平 東京女子医科大学八千代医療センター 講師  
中山健夫 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系 専攻健康情報学分野 教授  
西田圭一郎 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科人体構成学整形外科 准教授  
平田信太郎 広島大学病院リウマチ・膠原病科 講師  
松井利浩 東京医科歯科大学大学院医歯薬学総合研究科 生涯免疫難病学講座 寄附講座准教授  
松下 功 富山大学医学部整形外科 准教授

A. 研究目的

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

## B. 研究方法

本研究は、我が国におけるRA診療の標準化の目標達成のために、3つの分科会形式で研究チームを構成し、密接に交流をしている。

1) RA診療ガイドライン作成分科会：平成23年～25年度の厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業において、主任研究者である宮坂信之、分担研究者である山中 寿を中心にして、GRADE法を用いてわが国における関節リウマチ診療の指針を示すべきガイドラインを作成し、日本リウマチ学会より「関節リウマチ診療ガイドライン2014」として発表した。このガイドラインは専門医のために作成された唯一無二のものであるが、関節リウマチの診療は、我が国におけるリウマチ専門医の地域偏在もあって、一般医家に対応することも少なくない。しかも、関節リウマチの予後は、初期の対応が左右する可能性が高いことから、初期治療を行う一般医家向けの診療ガイドラインの策定は喫緊の課題である。RA診療ガイドライン2014作成に関与した委員12名を対象にインターネットを用いて調査を実施した。

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

【表1】臨床現場で多く遭遇すると考えられるシナリオ

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

## 過観察

・RA患者で関節以外の整形外科的手術実施後の整形外科的な経過観察

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

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

2) RA臨床疫学データベース構築分科会：本年度は、Japan Medical Data Center Claims Data (JMDC Claims Data)を用いてRA群(6,712名)と非RA群(33,560名)での入院を要した感染症の罹患率(HI)を比較し、さらに50歳以上のRA群(n=3,607)と糖尿病群(n=10,821)で各合併症の罹患率を比較した(具体的方法は、研究分担者の酒井良子、針谷正祥の研究報告書を参照)。また、日本における生物学的製剤使用関節リウマチ患者に関する疫学的研究(REAL研究)登録症例と、日本における分子標的治療薬使用関節リウマチ患者に関するアウトカム研究(CORRECT研究)登録症例とを比較検討した(具体的方法は、研究分担者の酒井良子、針谷正祥の研究報告書を参照)。

3) RA診療拠点病院ネットワーク構築分科会：  
1. 関節超音波検査を用いた早期関節リウマチ診断基準の確立とそれを用いた早期治療介入およびタイトコントロールの有効性の検討：昨年度は、長崎大学病院を受診した発症6ヶ月以内の無治療診断未確定関節炎127例を対象に後ろ向きに評価し、RA早期診断における超音波の意義を検証した。本年度は解析対象例を、長崎大学病院の216例と関連市中病院である諫早総合病院の223例に増やして検討を行った。

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

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

3. 関節超音波検査の普及と教育活動の検討：本研究の成果として、平成 26 年に「関節超音波評価ガイドライン」が発表された。これをもとに、日本リウマチ学会と連携を行いながら、日本リウマチ学会各支部において超音波検査講習会を実施し、関節リウマチ診療の標準化を図った。さらに、「日本リウマチ学会登録ソノグラファー制度」の現状と問題点について検討した。

## C. 研究結果

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

2) RA 臨床疫学データベース構築分科会：JMDC Claims data を用いて 6,712 人の RA 患者を同定した。非 RA 対照者として、RA 患者に対し、年齢(±5 才)、性別、観察期間、観察開始年でマッチングした 33,560 名をランダムに選択した。入院を要した感染症 (HI) の罹患率は、RA 群で 2.42/100PY であったのに対して、非 RA 群では 0.98/100PY であり、罹患率比 (IRR) は RA 群で有意に高かった。HI と関連した因子としては、年齢、慢性呼吸器疾患、糖尿病、腎疾患、生物学的製剤使用、ステロイド使用などが挙げられた。

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

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

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

3) RA 診療拠点病院ネットワーク構築分科会：

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

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

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

## D. 考察

関節リウマチ診療ガイドラインに関しては、すでにリウマチ専門医向けのもは宮坂信之が主任研究者を務めた前指定研究班にて作成し、発表した。しかし、関節リウマチの診療は、我が国にお

けるリウマチ専門医の地域偏在もあって一般医家が対応することが少なくない。特に、関節リウマチは、四肢の疼痛を訴えて受診することが多いので、我が国の一般医家では整形外科が対応することが多い。しかし、適切な初期の対応が関節リウマチの予後を左右するため、一般医家向けの診療ガイドラインの策定は検討すべき課題である。我が国における関節リウマチ診療の問題点の一つは早期発見・早期治療の遅延と不徹底であり、一般医がどこまで自らの手で患者を診るか、どこで専門医に診療を依頼するか、どのように抗リウマチ薬や生物学的製剤のリスクマネジメントをするか、などに関するガイドラインの作成によって適正な早期・診断が可能となることが期待される。今回の検討では、診断が必ずしも容易ではない早期関節炎の診断と治療方針の決定や、生物学的製剤を含む専門的知識を要する薬物治療、合併病態を有する患者の治療、関節リウマチに起因する関節手術などは主として専門医が行うべき医療であること、それに対して薬物治療が奏功して安定的な経過をたどっている患者の日常診療や、基本的な薬剤の投与、非薬物的治療などは一般医に推奨できる医療であることが明確になった。このことは、ひとりの患者を専門医が診るのか一般医が診るのかではなく、同じ患者であっても病態や治療経過により専門医と一般医が連携して治療に当たることが適切な治療であることを示している。

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

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

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

関節リウマチ診療拠点病院ネットワーク形成に関しては、本分科会を中心とした活動により、関節超音波ガイドラインの作成、日本リウマチ学会関節超音波講習会の開催、日本リウマチ学会登録ソノグラフ制度の導入を通じて我が国でも関節超音波検査が普及しつつある。関節超音波検査の普及により、我が国における関節リウマチ診療の標準化が期待できる。また、PDグレード2以上の滑膜炎あるいはPDグレード1以上の滑膜炎かつRF/ACPA陽性で最も診断精度が高く、感度91.4%、特異度92.5%、正確度92.1%であり、これまでに用いてきたACR/EULARの分類基準にさらに関節超音波検査を加えることで、より正確度の高い診断が可能になることが明らかとなった。

#### E. 結論

本研究の成果は、我が国の関節リウマチ診療の標準化、適正化および均てん化、関節リウマチ患者の疫学データベースの構築と発展、診療の地域格差の解消、さらには今後のリウマチ対策の策定に大きく貢献するものと思われる。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

## 1.論文発表

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

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

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

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

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

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

• Kaneko Y, Koike T, Oda H, Yamamoto K, Miyasaka N, Harigai M, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Takeuchi T. Obstacles to the implementation of the treat-to-target strategy for rheumatoid arthritis in clinical practice in Japan. *Mod Rheumatol.* 25(1): 43-49, 2015.

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

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

• Takeuchi T, Miyasaka N, Inui T, Yano T, Yoshinari T, Abe T, Koike T. Prediction of clinical response after 1 year of infliximab therapy in rheumatoid arthritis based on disease activity at 3 months: posthoc analysis of the RISING study. *J Rheumatol.* 42(4):599-607, 2015.

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

• Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Yasuda S, Yamanishi Y, Kita Y,



Matsubara T, Iwamoto M, Shoji T, Okada T, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T. The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naive early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. *Ann Rheum Dis*.75(1):75-83, 2016.

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

• Tsuru T, Tanaka Y, Kishimoto M, Saito K, Yoshizawa S, Takasaki Y, Miyamura T, 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.

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

• Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Ishii Y, Nakajima H, Baker D, Miyasaka N, Koike T. Prevention of joint destruction in patients with high disease activity or high C-reactive protein levels: Post hoc analysis of the GO-FORTH study. *Mod Rheumatol*. Oct 16:1-8, 2015.

• Takeuchi T, Yamamoto K, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Kobayashi

M, Shoji T, Togo O, Miyasaka N, Koike T. Post-hoc analysis showing better clinical response with the loading dose of certolizumab pegol in Japanese patients with active rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. Dec 14:1-8, 2015.

• Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Baker D, Ishii Y, Yoshinari T. Clinical efficacy, radiographic progression, and safety through 156 weeks of therapy with subcutaneous golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior methotrexate therapy: Final results of the randomized GO-FORTH trial. *Mod Rheumatol*. Dec 23:1-10, 2015.

• Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Mimori T, Ryu J, Takei S, Takeuchi T, Tanaka Y, Takasaki Y, Yamanaka H, Watanabe M, Tamada H, Koike T. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. Jan 8: 1-8, 2016.

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

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

1:1-5.

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

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

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

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

• Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Yasuda S, Yamanishi Y, Kita Y, Matsubara T, Iwamoto M, Shoji T, Okada T, van der

Heijde D, Miyasaka N, Koike T. The first double-blind, randomized, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naïve early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. *Ann. Rheum. Dis.* 75(1):75-83, 2016

• Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Baker D, Ishii Y, Yoshinari T; GO-FORTH study group. Clinical efficacy, radiographic progression, and safety through 156 weeks of therapy with subcutaneous golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior methotrexate therapy: final results of the randomized GO-FORTH trial. *Mod. Rheumatol.* 26(4):481-490, 2016

• Sakai R, Hirano F, Kihara M, Yokoyama W, Yamazaki H, Harada S, Nanki T, Koike R, Miyasaka N, Harigai M. High prevalence of cardiovascular comorbidities in patients with rheumatoid arthritis from a population based cross-sectional study of a Japanese health insurance database. *Mod. Rheumatol.* 26(4):522-528, 2016

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### 著書

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

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

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

横浜, 2016.4.

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

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

## 2. 学会発表

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

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

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

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

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

H. 知的財産権の出願・登録  
特になし



厚生労働行政推進調査事業費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（免疫アレルギー疾患等政策研究事業  
（免疫アレルギー疾患政策研究分野））  
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・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

### 研究分担者

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 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 専任講師

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

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 広島大学病院 リウマチ・膠原病科 講師

松下 功 富山大学 医学部 整形外科 准教授

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ル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ン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bDMARD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bDMARD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られない医療、1に近いほど専門医に任せ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られ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

厚生労働行政推進調査事業費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（免疫アレルギー疾患等政策研究事業  
（免疫アレルギー疾患政策研究分野））  
分担研究報告書

## 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 診療ガイドラインの推奨を決定する要因は、重大なアウトカムに関するエビデンス総体の質（不確実性）、益と害のバランス、患者の価値観や希望、コストや利用可能な資源とされる。平成 28 年度以降、国内でも新規医薬品・医療機器の保険適用・価格決定に費用対効果分析の結果を参照する方針が明らかとなり、診療ガイドラインの推奨決定にも影響していくことが予想される。本課題では関節リウマチ領域の費用対効果分析の文献の動向を明らかにし、最近の文献における費用対効果への言及を検討した。

### A. 研究目的

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」であり、作成法は Minds 2014 や GRADE システムのようにエビデンスの活用と総意形成の統合が一般的となりつつある。

診療ガイドラインの核心である推奨は 1.重大なアウトカムに関するエビデンス総体の質（不確実性） 2.益と害のバランス 3.患者の価値観や希望 4.コストや利用可能な資源 を考慮して決定する。推奨決定における総意形成に際しては、専門医だけではなく、他領域の専門家や医療を受ける立場の人々も交えた学際的パネルによることが望ましいとされている。4.コストや利用可能な資源の視点は、費用対効果の視点をどのように診療ガイドラインの推奨に反映させるか、という大きな問題を提起するものである。

平成 27 年 6 月 30 日閣議決定された「経済財政運営と改革の基本方針 2015」では、医療の高度化への対応として、医薬品や医療機器等の保険適用に際して費用対効果を考慮することについて、平成 28 年度

診療報酬改定において試行的に導入した上で、速やかに本格的な導入をすることを目指す方針が明示された。

本課題では、診療ガイドラインにおける推奨に影響する要因として関心の高まりつつある費用対効果分析について、関節リウマチ診療領域における近年の研究の動向を概観し、今後の展望を述べる。

### B. 研究方法

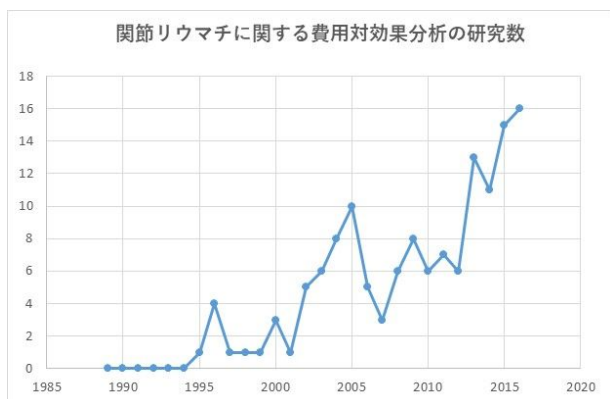
PubMed を用いた文献計量学的検討。

「関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis)」と「費用対効果 (cost-effectiveness)」をタイトルに含む論文の経年推移を明らかにし、近年の論文における費用対効果への言及の内容を検討する。

### C. 研究結果 & D. 考察

論文数の経年数値を図に示す。「関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis)」で「費用対効果 (cost-effectiveness)」を主題とした論文は 1989 年に Helewa らの "Cost-effectiveness of inpatient and intensive outpatient treatment of rheumatoid arthritis: A randomized, controlled trial" (Arthritis Rheum. 1989) が最初期の報告であり、2000 年以降

は若干の増減はあるが、概ね増加傾向にある。



以下、Melckebeke らが 2016 年に Lancet に発表した TNF 阻害薬に対する生物製剤・リツキシマブの非劣性試験に対する Seror らのレター論文から、関節リウマチ治療での生物製剤における費用対効果への言及を検討する。

TNF 阻害薬に対し生物製剤・リツキシマブが有効性で劣らず、かつ費用対効果に優れている結果を示した Melckebeke らの報告を、Seror は「英国の医療システムにおける知見」ではあるが、非常に説得力のある内容と述べている。リツキシマブを通常の半量で用いればさらに費用対効果は望ましいものとなる。経済的なメリットに加え、長期にわたる感染症の副作用のリスクも減じる。

ロシュによる RCT では、通常の半量のリツキシマブでも通常量の効果に劣らないことが示された(関節障害の進行の抑制は治療の初期サイクルのみで 4 サイクル後に消失)。仏の SMART 試験は、通常量に続いて半量のリツキシマブを用いた場合でも通常量に比べて非劣性を示した。

症例登録による観察研究も同様の知見を示した。国際共同 CERRERA レジストリでは、通常量に対して半量でも 6 ヶ月時点の有効性に大きな差はなく、仏の AIR レジストリでは、SMART 試験と同じく導入時のみ通常量でその後は半量とする処方で、5 年間の効果は同等で、リツキシマブ累積量は 40% 少なく、感染症のリスクも少ない結果を示した。リツキシマブの使用のたびに IgG 濃度は低下しており、リツキシマブを減ら

せば、この免疫反応による感染症のリスクを減らせる可能性が示唆されている。Huizinga らは、リツキシマブの副作用は TNF 抑制剤と異なり、理論的には多病巣性白質脳症のリスクが高まることを指摘したが、その発生は非常に稀で、他の薬剤でも起こり得る。リツキシマブとは対照的に、TNF 阻害薬では、抗結核薬の予防的内服でも結核のリスクは無視できない。

以上から、低用量リツキシマブは、治療開始から、または通常量での服薬開始後に減量する方策でも、特に医療費の制約が強く、結核のリスクのある発展途上国では、関節リウマチに対する生物製剤治療の第一選択となり得る。またバイオシミラーの開発が進めば、経済負担が減り、世界中の慢性関節リウマチ患者が、この処方戦略を広く利用できるようになるだろう。

#### 参考文献:

- ・Seror R, Mariette X. Cost-effectiveness of rituximab strategies in rheumatoid arthritis. Lancet. 2017 Jan 28;389(10067):365-366.
- ・van Melckebeke J, Dale J, et al. Tumour necrosis factor inhibition versus rituximab for patients with rheumatoid arthritis who require biological treatment (ORBIT): an open-label, randomized controlled, non-inferiority, trial. Lancet 2016;388: 239-47.
- ・Huizinga TW, Gröndal G. Drivers of costly treatment strategies in rheumatoid arthritis. Lancet 2016; 388: 213-14.

#### E. 結論

関節リウマチ診療における費用対効果の研究の推移を概観し、生物製剤の使用法に関する最近のトピックを検討した。今後の関節リウマチ診療ガイドラインの改訂において、費用対効果の知見を適切な形で反映させていくために、国内外の議論の動向をフォローし、関係者間で慎重な検討を続けていく必要がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1: Kojima M, Nakayama T, Otani T, Hasegawa M, Kawahito Y, Kaneko Y, Kishimoto M, Hirata S, Seto Y, Endo H, Ito H, Kojima T, Nishida K, Matsushita I, Tsutani K, Igarashi A, Kamatani N, Miyasaka N, Yamanaka H. Integrating patients' perceptions into clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis in Japan. **Mod Rheumatol**. 2017 Jan 25;1-6. doi: 10.1080/14397595.2016.1276511.

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**. 2016;26(2):175-9.

### 2. 学会発表

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

## H. 知的財産権の出願・登録

なし

厚生労働行政推進調査事業費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（免疫アレルギー疾患等政策研究事業  
（免疫アレルギー疾患政策研究分野））  
分担研究報告書

## 日本における分子標的治療薬使用関節リウマチ患者に関するアウトカム研究

### 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

### 研究分担者・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

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 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生涯免疫難病学講座 准教授

研究要旨 我が国における RA 診療の実態と変遷を明らかにするために、日本における分子標的治療薬使用関節リウマチ患者に関するアウトカム研究（CORRECT 研究）と日本における生物学的製剤使用関節リウマチ患者に関する疫学研究（REAL 研究）を用いて、患者背景因子や RA 治療内容、疾患活動性、重篤な有害事象の内容および罹患率を比較した。その結果、REAL 症例と比較して CORRECT 症例では、より早期からメトトレキサートや分子標的治療薬が開始され、寛解を達成した患者の割合が高い傾向だった。また、両コホート間で重篤な有害事象の内容および粗罹患率に差異は認められなかった。今後は CORRECT 研究を用いて分子標的治療薬の中・長期安全性および有効性に関する詳細な解析を行い、さらなるエビデンスを確立していく必要がある。

### A. 研究目的

日本における分子標的治療薬使用関節リウマチ患者に関するアウトカム研究（CORRECT 研究）は、我が国の関節リウマチ（RA）における分子標的治療に関する安全性と有効性のデータを収集し、分子標的治療薬の使用実態とその短・中期安全性と有効性を明らかにすることを目的としている。今年度は、我が国の RA 診療の変遷を明らかにするため、2006 年から 2011 年に症例登録された、日本における生物学的製剤使用関節リウマチ患者に関する疫学研究（REAL 研究）登録症例と CORRECT 登録症例の RA 診療を比較検討した。

### B. 研究方法

< CORRECT 患者登録基準 >

1. ACR/EULAR2010 年新分類基準を満たす日本人 RA 患者、2. 本研究の参加同意が文書で得られた 20 歳以上の患者、3. MTX または分子標的治療薬を新たに開始する患者、を満たす患者を登録した。

< CORRECT 収集項目 >

登録時から 6 か月毎に以下のデータを最長 3 年間収集した。

登録時：人口統計学的項目、RA 罹病期間、RA 治療歴、関節所見、関節外症状、合併症、既往症、

Steinbrocker の class/stage 分類、VAS (主治医・患者)、simplified disease activity index (SDAI)、clinical disease activity index (CDAI)、disease activity score (DAS)28、health assessment questionnaire (HAQ)、骨びらんの有無、炎症反応、血算、肝機能、腎機能、RA 治療薬

経過入力時および中止時：関節所見、VAS (主治医・患者)、SDAI、CDAI、HAQ、炎症反応、血算、肝機能、腎機能、6 か月間の RA 治療薬、重篤な有害事象 (SAE) の有無とその詳細

#### < REAL 症例と CORRECT 症例の比較 >

REAL および CORRECT それぞれにおいて、フォローアップデータが得られた患者 (REAL : 1172 名、CORRECT : 532 名) において登録時背景因子、RA 治療内容と登録後 3 年間の疾患活動性の推移、SAE の内容と件数をメトトレキサート (MTX) 群 (MTX 群) および分子標的薬群 (TT 群) の群別に記述した。なお、CORRECT 研究の患者登録基準に合わせるため、REAL 登録症例は MTX および分子標的薬の新規開始症例に限った。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、東京女子医科大学および研究参加各施設の研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。また、同意説明文書を用いて口頭による十分な説明を行ったうえで患者の自由意思による同意を文書で得た。

### C. 研究結果

#### < 登録時背景因子 >

MTX 群において、CORRECT 症例 (n=234) は REAL 症例 (n=212) と比較して、罹病期間が短く (CORRECT:0.4 年、REAL:1.0 年) Stage 分類が III または IV の患者の割合 (CORRECT:11.1%、REAL:15.1%) や Class 分類が 3 または 4 の患者の割合 (CORRECT:7.3%、REAL:9.9%) が少ない傾向だった (表 1)。過去に使用した疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) の数が 3 つ以上の患者の割合 (CORRECT:1.7%、REAL:17.9%)、経口副腎皮質ステロイドの使用率 (CORRECT:19.0%、REAL:33.0%) も REAL 症例と比較して CORRECT 症例で低い傾向だった。TT 群において、CORRECT 症例

(n=298) は REAL 症例 (n=960) と比較して、罹病期間が短く (CORRECT:3.0 年、REAL:6.3 年) Stage 分類が III または IV の患者の割合 (CORRECT:34.3%、REAL:49.0%)、Class 分類が 3 または 4 の患者の割合 (CORRECT:16.8%、REAL:27.9%) が少ない傾向だった。過去に使用した DMARDs の数が 3 つ以上の患者の割合 (CORRECT:24.5%、REAL:42.6%)、経口副腎皮質ステロイドの使用率 (CORRECT:41.1%、REAL:64.0%) も REAL 症例と比較して CORRECT 症例で低い傾向だった。

#### < RA 治療内容 >

MTX 群において、3 年間の MTX の投与量 (中央値) は REAL 症例では 6 から 8mg/週を、CORRECT 症例では 8 から 10mg/週を推移していた。DMARDs フリーの患者の割合は、REAL 症例では 1 年まで 0% であり、2 年経過時点で 2.4%、3 年経過時点で 3.5% だった (図 1)。CORRECT 症例では 0.5 年経過時点で 6.8%、1 年経過時点で 3.0%、2 年経過時点で 3.9%、3 年経過時点で 6.3% と REAL 症例よりも CORRECT 症例の方が各時点における DMARDs フリーの患者の割合が多い傾向だった。

TT 群において、登録時の分子標的薬の内訳は REAL 症例ではインフリキシマブが 41.4% と最も多く、続いてエタネルセプトが 39.6%、トシリズマブが 10.5%、アダリムマブが 8.4%、アバタセプトが 0.1% だった。CORRECT 症例ではトシリズマブが 26.2% と最も多く、続いてインフリキシマブとエタネルセプトがそれぞれ 17.4%、アバタセプトが 13.1%、アダリムマブが 12.8%、ゴリムマブが 6.0%、トファシチニブが 4.7%、セルトリズマブペゴルが 2.3% だった。分子標的薬フリーの患者の割合は、REAL 症例では 0.5 年経過時点では 5.4%、1 年経過時点では 10.5%、2 年経過時点では 17.2%、3 年経過時点では 23.6% だった (図 2)。CORRECT 症例における同時点での分子標的薬フリーの患者の割合はそれぞれ、14.4%、16.1%、20.1%、21.7% と REAL 症例と比較していずれの時点においても高い傾向だった。

#### < 疾患活動性の推移 >

疾患活動性の指標のうち、両コホートにおいて得ら

れた最も欠測値の少ない DAS28 (3)CRP の 3 年間の推移を図 3 および 4 に示す。MTX 群において 2.6 未満の患者の割合は 0.5, 1, 2, 3 年経過時点でいずれも REAL 症例と比較して CORRECT 症例で高い傾向だった ( REAL:64.4 %、68.7 %、75.8 %、71.3 %、CORRECT:56.4%、70.2%、79.7%、85.9% )。TT 群においても同様の傾向だった ( REAL:45.5%、50.9%、59.9%、60.4%、CORRECT:63.0%、66.9%、76.6%、71.7% )。

#### < SAE の内容と件数 >

MTX 群における SAE の罹患率 ( /100 人年 ) は REAL 症例で 7.4 ( 5.3-10.0 )、CORRECT 症例で 10.3 ( 7.6-13.7 )、罹患率比 ( CORRECT vs. REAL ) は 1.4 ( 0.9-2.2 ) だった。最も多かった SAE は両コホートにおいて感染症だった ( REAL:2.4 [ 1.3-4.0 ]、CORRECT:3.2 [ 1.8-5.2 ]、罹患率比 1.3 [ 0.6-2.9 ] )。TT 群における SAE の罹患率 ( /100 人年 ) は REAL 症例で 13.9 ( 12.5-15.5 )、CORRECT 症例で 11.1 ( 8.6-14.1 )、罹患率比 ( CORRECT vs. REAL ) は 0.8 ( 0.6-1.1 ) だった。MTX 群と同様、両コホートにおいて感染症が最も多かった ( REAL:5.4 [ 4.5-6.4 ]、CORRECT:4.4 [ 2.9-6.4 ]、罹患率比 0.8 [ 0.5-1.3 ] )。感染症以外の SAE の内容は MTX 群および TT 群において両コホートで同様の傾向だった ( 表 2 )。

#### D. 考察

RA 専門施設における RA 診療の変遷について検討した結果、REAL 症例と比較して CORRECT 症例では、寛解を達成した患者の割合が高い傾向であった。CORRECT 症例の方が罹病期間が短く、病期が進行した患者の割合が少ないことは、より早期からの MTX または分子標的薬の開始を示しており、発症から治療開始までの期間が寛解達成率に影響していると考えられた。また、REAL 症例は 2005 年から 2011 年までに登録され、約半数は 2005 年または 2006 年に登録されていることから、REAL 症例の登録時は RA に対して承認されていた分子標的薬の種類が限られており、さらに MTX の承認上限用量も 8mg/週だった。一方で、CORRECT 研究は 2012 年から症例登録を開始

したため、分子標的薬の種類も増えたことで治療薬の選択が広がり、さらに MTX の承認上限用量も 16mg/週に引き上げられたことで高用量の MTX による治療が全ての施設で可能となった。このような RA 治療環境の変化により、両コホートにおける RA 治療内容の違いや疾患活動性の推移の違いが生じたと考えられる。

重篤な有害事象の内容および REAL 症例に対する CORRECT 症例の未調整罹患率比は MTX 群および TT 群においてほぼ同等であった。しかし、REAL 症例と CORRECT 症例で患者背景因子に違いがあることから、それらの影響を調整したより詳細な検討が必要である。

#### E. 結論

REAL 症例と CORRECT 症例の患者背景因子、RA 治療内容、疾患活動性、SAE の頻度および内容を比較した結果、RA 診療の変遷と実態が明らかになった。今後は CORRECT 症例を用いた詳細な解析を行い、分子標的治療薬の中・長期有効性と安全性に関するさらなるエビデンスを確立していく必要がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

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

##### 2. 学会発表

R. Sakai, S. Kasai, F. Hirano et al. Incidence rate and the risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis using Japanese health insurance database.

Annual European Congress of Rheumatology (EULAR)

2016. London, England

H. 知的財産権の出願・登録

なし



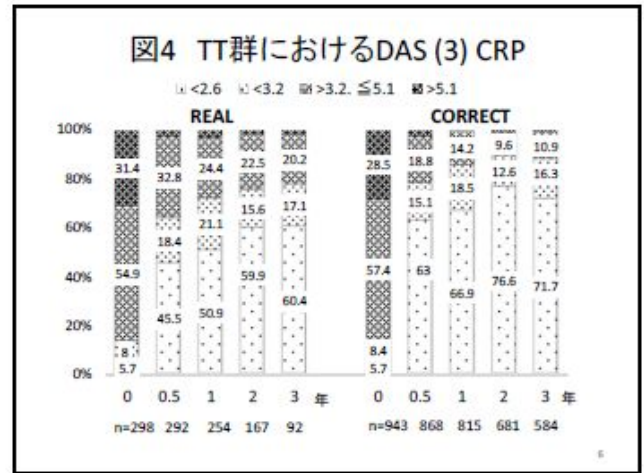
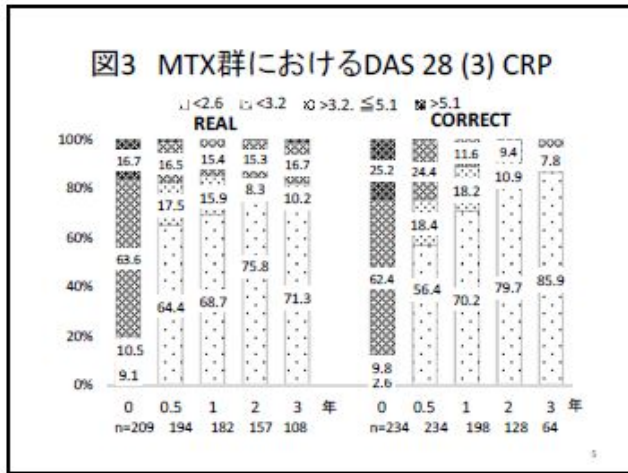
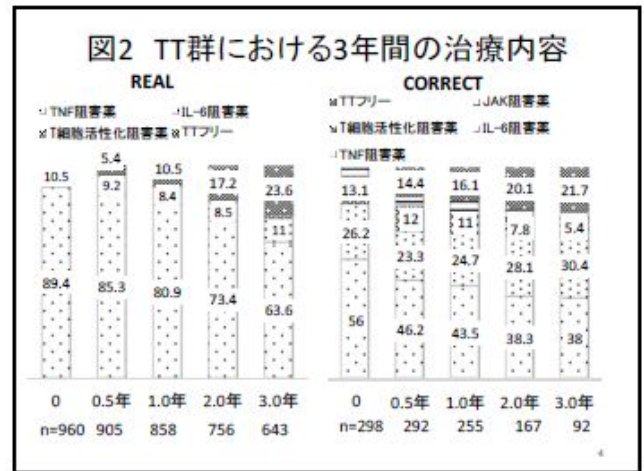
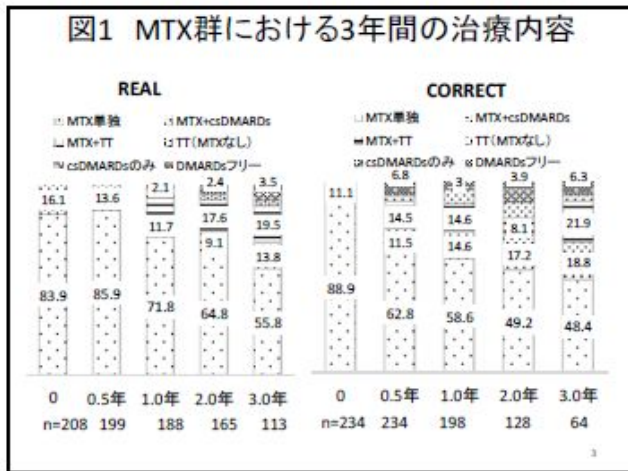
表1 登録時背景因子

	MTX群		TT群	
	REAL* (n=212)	CORRECT (n=234)	REAL* (n=960)	CORRECT (n=298)
年齢	65 [53, 74]	62 [47, 70]	60 [50, 67]	64.0 [54, 72]
女性, %	79.7	77.4	81.3	80.9
罹患期間(年)	1.0 [0.3, 4.0]	0.42 [0.25, 1.08]	6.3 [2.4, 14]	3.04 [0.92, 10.5]
Stage III or IV, %	15.1	11.1	49.0	34.3
Class 3 or 4, %	9.9	7.3	27.9	16.8
何等かの合併症あり, %	43.9	58.1	57.6	67.4
DAS28 (3) CRP	3.9 [3.3, 4.6]	4.3 [3.7, 5.1]	4.6 [3.7, 5.4]	4.3 [3.6, 5.2]
過去に使用したDMARDs≥, 3%	17.9	1.7	42.6	24.5
MTX投与量(mg/週)	6.0 [6.0, 6.5]	6.0 [6.0, 8.0]	8.0 [6.0, 8.0]	10.0 [8.0, 12.0]
経口副腎皮質ステロイド(%)	33.0	19.0	64.0	41.1

表2 重篤な有害事象の件数と内容

	MTX群		分子標的薬群	
	REAL (n=212)	CORRECT (n=234)	REAL (n=960)	CORRECT (n=298)
感染症	12 (32.4)	14 (31.1)	126 (38.7)	25 (39.7)
骨折	2 (5.4)	2 (4.4)	21 (6.4)	5 (7.9)
呼吸器疾患	3 (8.1)	3 (6.7)	29 (8.9)	6 (9.5)
腎疾患	0 (0)	1 (2.2)	7 (2.1)	0 (0)
悪性腫瘍	6 (16.2)	9 (20)	30 (9.2)	8 (12.7)
脳心血管疾患	2 (5.4)	4 (8.9)	16 (4.9)	4 (6.3)
その他	12 (32.4)	12 (26.7)	97 (29.8)	15 (23.8)
合計	37	45	326	63

カッコ内は各群における全ての重篤な有害事象の件数に占める%



厚生労働行政推進調査事業費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（免疫アレルギー疾患等政策研究事業  
（免疫アレルギー疾患政策研究分野））  
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

### 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

### 研究分担者・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

研究要旨 関節リウマチ患者では脳心血管疾患や骨折、感染症のリスクが高いことが報告されている。本年度は、Japan Medical Data Center Claims Data (JMDC Claims Data) を用いて RA 群(6,712 名)と非 RA 群(33,560 名)での入院を要した感染症 (HI) の罹患率を比較し、さらに、50 歳以上の RA 群 (n=3,607) と糖尿病群 (n=10,821) で各合併症の罹患率を比較した。その結果、HI の罹患率比 (RA 群 vs. 非 RA 群) は 2.47 [2.20-2.77] 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。各合併症の罹患率を RA 群と DM 群で比較した結果、各合併症の罹患率比は脳心血管疾患 (CVD) では 0.35 [0.28-0.40]、骨折では 1.62 [1.35-1.95]、HI では 1.01 [0.88-1.18] だった。背景因子で調整した各合併症のオッズ比は、CVD では 0.42 [0.31-0.56]、骨折では 1.29 [0.99-1.68]、HI では 0.90 [0.76-1.06] だった。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。

### 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 (CVD)、骨折、感染症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 患者の脳心血管疾患、骨折の罹患率を比較検討してきた。本年度は、RA 患者と非 RA 患者での入院を要した感染症 (HI) の罹患率に関する解析と、RA 患者と糖尿病 (DM) 患者での CVD、骨折、HI の罹患率に関する解析、さらに RA 群における各合併症に関連する因子を探索した。

### 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。DM 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 50 歳以上の被登録者の中から DM の診断コード (E10-E14) が 1

回以上付与されかつ DM 治療薬が一度でも処方された患者のうち、50 歳以上の RA 患者 1 例に対し、年齢 (±5 才) 性別、観察期間、観察開始年でマッチングした 3 例とした。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 群または DM 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、調査開始から 10 年後のどちらか早い月とした。観察期間内に CVD 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処方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。骨折は診断名が付与された場合に罹患と定義した。また、入院中に感染症の診断名が付与され、かつ感染症に対する治療薬が処方された場合に HI の罹患と定義した。各合併症の罹患率 (IR) および非 RA 群または DM 群に対する RA 群の罹患率比 (IRR) と 95% 信頼区間を算出した。調整済みリスクの算出には一般化推定方程式を用いた。割合の比較には二乗検定を用いた。また、RA 群における各合併症の関連する因子を探索するため、ロジスティック回帰分析を用いてベースラインにおける各因子の調整済みオッズ比を算出した。

### C. 研究結果

<RA vs. non-RA>

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 (±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。HI の罹患率および罹患率比 (RA 群 vs. 非 RA 群) を表 2 に示す。HI 全体の IRR は 2.47 (2.20-2.77) と有意に高くいずれの部位においても IRR は有意に高かった。ベースラインでの慢性呼吸器疾患、腎疾患、糖尿病、入院を要した感染症の既往による調整後のオッズ比は、HI 全体では 2.10 (1.85-2.39)、呼吸器感染症では 2.83

(2.35-3.40) といずれも RA と有意な関連を認めた。

<RA vs. DM>

50 歳以上の RA 患者 (n=3,607) とマッチングした DM 患者 (n=10,821 名) の背景因子を表 3 に示す。CVD 全体の IRR (RA vs. DM) は 0.35 (0.28-0.40) と有意に低く、心血管疾患 (IRR 0.37 [0.28-0.48])、虚血性心疾患 (IRR 0.31 [0.22-0.45])、心不全 (0.48 [0.32-0.73]) も有意な低下を認めた (表 4)、脳血管疾患も有意な低下を認めた (IRR 0.31 [0.20-0.49])。骨折全体の IRR (RA vs. DM) は 1.62 (1.35-1.95) と有意な上昇を認めた。HI 全体の IRR (RA vs. DM) は 1.01 (0.88-1.18) と有意な上昇は認めず、いずれの部位の感染症においても有意な上昇は認めなかった。

各合併症の DM 群に対する RA 群の調整済みオッズ比は、CVD 全体では 0.42 [0.31-0.56]、心血管疾患では 0.45 [0.32-0.64]、脳血管疾患では 0.32 [0.19-1.55] といずれも有意な低下が認められた。骨折 (1.29 [0.99-1.68]) および HI (0.90 [0.76-1.06]) はいずれも統計学的有意ではなかった。

<RA 群における各合併症に関連する因子の探索>

RA 群において、CVD (表 5)、骨折 (表 6)、HI (表 7) と関連する因子をロジスティック回帰分析により同定した。

### D. 考察

JMDC claims data を用いて、HI 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。また、DM 患者と比較して、RA 患者の CVD 罹患率は有意に低く、骨折罹患率と HI 罹患率は同等であること、RA 群における各合併症に関連する因子を明らかにした。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 HI のリスクは一般人口の約 2 倍であることが示されている (Arthritis Rheum 2002;46:2287-93、J.

Rheumatology 2008;35:387-93)。本研究においても HI の罹患率比は 2.47 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（調整済みオッズ比 2.10）これまでの報告とほぼ一致する。

DM は CVD の既知のリスク因子である。DM 患者と比較した RA 患者の CVD のリスクは同等であることがオランダのコホート研究で示されている（Peters MJ et al. Arthritis Rheum 2009;61:1571-79）。本研究においては、CVD の罹患率は DM 患者と比較して RA 患者の方が有意に低いことが明らかになった。その理由として、CVD の既知のリスク因子として知られている高血圧や脂質異常症の有病率が、本研究では DM 患者と比較して RA 患者の方が有意に低かったことが考えられる。RA 患者において、年齢、男性、高血圧、腎疾患、副腎皮質ステロイド（CS）使用は CVD に有意に関連した因子であることが明らかになったため、これらのリスク因子を有する患者は併存疾患の適切なモニタリングと医学的管理が必要である。

一方、骨折の罹患率は DM 患者と比較して RA 患者で有意に高かったが、背景因子で調整すると調整済みオッズ比は統計学的有意な値ではなかった。骨折は QOL に極めて大きな影響を及ぼす合併症の一つであり、本研究結果より、高齢、女性、糖尿病、骨粗鬆症、CS の使用は骨折に有意に関連する因子であることが明らかになったため、これらのリスク因子を有する場合は積極的な予防策を検討する必要がある。

HI の罹患率は RA 群と DM 群でほぼ同等であり、背景因子で調整後のオッズ比は統計学的有意な値ではなかったことから RA と DM の HI のリスクはほぼ同等であることが示唆された。RA 群において年齢、慢性呼吸器疾患、糖尿病、腎疾患、生物学的製剤使用、CS 使用は入院を要した感染症と有意に関連していたことからこれらのリスク因子を有する RA 患者には感染症の適切なモニタリング、患者教育が特に重要となる。

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

我が国の RA 患者における合併症の実態が明らかになり、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された。RA 患者において本研究で検討した合併症を予防するためには、定期的に関連するリスク因子の有無を評価する必要がある。また、RA 患者において CS は合併症の共通したリスク因子となることが示されたため、可能な限り最小限の使用に留めることが望ましいと考えられる。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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

### 2. 学会発表

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

## H. 知的財産権の出願・登録

なし。

表1 RA群、非RA群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 [3,6]	9.4 [5,15]	<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 入院を要した感染症の罹患率と罹患率比

RA群	非RA群	罹患率比 (95%CI)
2.42/100PY	0.98/100PY	2.47 (2.20-2.77)

RA=関節リウマチ、PY=人年、95%CI=95%信頼区間

表3 RA群、DM群のベースラインデータ

	RA群 (n=3,607)	DM群 (n=10,821)	P値
年齢*	58[24,62]	58[55,62]	N/A
女性、%	75.1	75.1	N/A
高血圧性疾患、%	23.9	49.2	<0.001
脂質異常症、%	15.7	45.3	<0.001
腎疾患、%	3.4	12.9	<0.001
心房細動、%	0.8	1.2	0.056
骨粗鬆症、%	20.8	3.6	<0.001
CS、%	34.4	2.6	<0.001
CS mg/日*	5.0 [2.5,5.0]	10.0 [5.0-25.0]	<0.001

RA=関節リウマチ、DM=糖尿病、CS=経口副腎皮質ステロイド

\*中央値[四分位範囲]

表4 RA群、DM群の各合併症罹患率と罹患率比

	RA群	DM群	罹患率比 (95%CI)
	罹患率*		
脳心血管疾患	9.23	26.3	0.35 (0.28-0.40)
脳血管疾患	2.42	7.75	0.31 (0.20-0.49)
脳梗塞	1.50	5.97	0.25 (0.14-0.44)
脳出血	0.92	1.79	0.52 (0.24-1.10)
心血管疾患	6.80	18.6	0.37 (0.28-0.48)
虚血性心疾患	3.92	12.5	0.31 (0.22-0.45)
心不全	2.88	6.01	0.48 (0.32-0.73)
骨折	16.7	10.3	1.62 (1.35-1.95)

HI 全体	2.84	2.80	1.01 (0.88-1.18)
-------	------	------	------------------

RA=関節リウマチ、DM=糖尿病、HI=入院を要した感染症、\*脳心血管疾患、骨折 (/1,000人年) HI (/100人年)

表5 RAにおける脳心血管疾患関連因子

共変量	調整済みオッズ比
年齢 (10歳増加毎)	1.58 (1.27-1.97)
男性	2.33 (1.52-3.55)
高血圧性疾患	1.95 (1.23-3.10)
脂質異常症	1.21 (0.72-2.03)
糖尿病	1.30 (0.68-2.50)
腎疾患	2.61 (1.42-4.80)
生物学的製剤使用	1.00 (0.52-1.90)
メトトレキサート使用	0.72 (0.47-1.09)
CS使用	1.93 (1.27-2.94)

RA=関節リウマチ、CS=経口副腎皮質ステロイド

表6 RAにおける骨折関連因子

共変量	調整済みオッズ比
年齢 (10歳増加毎)	1.99 (1.68-2.35)
女性	2.14 (1.33-3.44)
糖尿病	1.72 (1.03-2.87)
骨粗鬆症	2.86 (2.05-3.99)
腎疾患	1.39 (0.78-2.45)
CS使用	1.89 (1.37-2.60)

RA=関節リウマチ、CS=経口副腎皮質ステロイド

表7 RAにおける入院を要した感染症関連因子

共変量	調整済みオッズ比
年齢 (10歳増加毎)	1.19 (1.08-1.32)
男性	1.00 (0.52-1.28)
慢性呼吸器疾患	1.49 (1.16-1.93)
糖尿病	1.67 (1.13-2.48)
腎疾患	2.21 (1.54-3.17)
生物学的製剤使用	1.47 (1.11-1.95)
メトトレキサート使用	0.74 (0.60-0.92)
CS使用	1.92 (1.54-2.37)

RA=関節リウマチ、CS=経口副腎皮質ステロイド



## 超音波検査をツールにした関節リウマチ診療拠点病院ネットワークの構築

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

**研究要旨** 関節リウマチ診療の地域間格差および施設間格差を是正するためには、各地域に関節リウマチ拠点病院を設置することが必要不可欠である。近年、リウマチ診療における関節超音波検査の有用性が広く認識されるようになったが、関節超音波検査は関節リウマチの特徴的な病態を明確に描出するため、リウマチ診療に極めて有用である。そこで本分担研究では、関節超音波検査を診療のツールとして用い、日本リウマチ学会超音波標準化委員会とともにその普及と標準化活動を行うことにより、高度かつ標準化された関節リウマチ診療を提供可能な拠点病院を形成し、それらの病院のネットワーク構築を目指す。そのために本年度は、1) 超音波検査を用いた汎用性の高い早期 RA 分類基準の提言 2) 関節リウマチ患者における朝のこわばり評価の意義の再検討 3) 関節超音波検査の普及と教育活動の検討を行った。

### 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、本年は、1) 超音波検査を用いた汎用性の高い早期 RA 分類基準の提言 2) 関節リウマチ患者における朝のこわばり評価の意義を再検討 3) 関節超音波検査の普及と教育活動につき検討を行う。

### B. 研究方法

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

昨年度は、長崎大学病院を受診した発症 6 ヶ月以内の無治療診断未確定関節炎 127 例を対象に後ろ向きに評価し、RA 早期診断における超音波の意義を検証した。本年度は解析対象例を、長崎大学病院の 216 例と関連市中病院である諫早総合病院の 223 例に増やして検討

を行った。

2) 関節リウマチ患者における朝のこわばり評価の意義の再検討

2010 年 ACR/EULAR RA 分類基準を満たし、関節超音波検査を受けた 76 名の患者を対象とした。より症状の強い手の、朝のこわばりの詳細な評価、ならびに関節超音波検査による関節滑膜炎および腱鞘滑膜炎の半定量的評価を実施した。

3) 関節超音波検査の普及と教育活動の検討

(1) 関節超音波検査の普及 (2) 関節超音波検査の教育 (3) 登録ソノグラファー制度に関する現状と問題点についてこれまでの活動をもとに検討した。

### C. 研究結果

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

長崎大学での検討

超音波滑膜炎スコア(総パワードップラ(PD)スコア)の関節リウマチ診断におけるカットオフ値(AUC)は2点(0.91)であった。また、項目の組み合わせではPDグレード2以上の滑膜炎あるいはPDグレード1以上の滑膜炎かつRF/ACPA陽性で最も診断精度が高く、感度91.4%、特異度92.5%、正確度92.1%であった。

諫早総合病院での検討

PDグレード2以上の滑膜炎あるいはPDグレード1以上の滑膜炎かつRF/ACPA陽性の組み合わせの診断能は、感度81.4%、特異度92.1%、正確度89.2%であった。

## 2) 関節リウマチ患者における朝のこわばり評価の意義の再検討

片手11関節において、腫脹関節数および圧痛関節数は、同部位の関節滑膜PDスコアと有意に相関したが、腱鞘滑膜PDスコアとの相関は弱かった。朝のこわばりの持続時間と腱鞘滑膜PDスコアとの相関は弱かったが、起床時のこわばりの強さおよびその後の改善度と腱鞘滑膜PDスコアはより強く相関した。

## 3) 関節超音波検査の普及と教育活動の検討

(1)関節超音波検査の普及：日本リウマチ学会関節エコー初級講習会を毎年開催しており、受講者はこれまでに全国で計761人にのぼっている。現状では定員に対して応募者が概ね上回っており、少なくとも今後数年は毎年200人ずつ増加していくことが予想される。

(2)関節超音波検査の教育：関節超音波検査の更なるスキルアップのために日本リウマチ学会関節エコーアドバンスコースを開催してきた。本年度までの4年間で160人が受講した。

(3)登録ソノグラファー制度：平成26年に登録ソノ

グラファー制度を制定以来、昨年まで2年間で349人が登録した。

## D. 考察

1)超音波を用いた早期関節リウマチ診断(分類)基準の提示が可能となった。また、超音波を用いたリウマチ診療の有用性と広がりが確認された。簡易で客観的な指標である超音波と自己抗体を組み合わせることで、早期に治療導入が必要な症例を分類することができた。異なる施設においても同様の分類基準で高い診断能が保たれていた。また、簡易な指標であるため熟達者・ハイエンド機器でなくても少ないバラツキで評価できる可能性がある。本研究では手・手指関節に病変を認めない症例が見逃されるが、同様の評価を他関節で代替可能と思われる。

2)朝のこわばりは、関節滑膜炎よりも腱鞘滑膜炎とより強く関連することが明らかとなった。近年、腱鞘滑膜炎は関節リウマチにおいて関節滑膜炎と同等あるいはそれ以上に関節破壊と関連することが示されており、朝のこわばりは重要な問診項目であると考えられる。

3)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。関節リウマチ診療の更なる標準化のために、わが国の実情に合わせた独自の関節エコー診療ガイドラインの整備が急務である。本研究で挙げられた問題点について今後の日本リウマチ学会関節リウマチ超音波標準化小委員会の活動の課題として提言したい。

## 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



てきた。

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

関節超音波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。

関節エコー評価をゴールドスタンダードとすることにより、関節リウマチの臨床評価方法を最適化できる可能性が示された。

## 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.  
 P 503-508, 2016  
 In” Systemic Lupus Erythematosus” basic, Applied and clinical aspects; Academic press.



厚生労働行政推進調査事業費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（免疫アレルギー疾患等政策研究事業  
（免疫アレルギー疾患政策研究分野））  
分担研究報告書

超音波を用いた早期関節リウマチ分類基準の提言

研究分担者

川上 純 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科先進予防医学講座リウマチ・膠原病内科学分野 教授  
分科会長  
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先進予防医学講座地域医療学分野 講師  
藤川敬太 諫早総合病院リウマチ膠原病科  
西野文子 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科地域包括ケア教育センター 助教  
玉井慎美 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科革新的予防医科学研究教育拠点予防医科学研究所 講師  
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  
前田隆浩 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科先進予防医学講座地域医療学分野 教授

研究要旨 我々は、超音波検査を用いた汎用性の高い早期 RA 分類基準の提言を試みた。昨年度は、長崎大学病院を受診した発症 6 ヶ月以内の無治療診断未確定関節炎 127 例を対象に後ろ向きに評価し、RA 早期診断における超音波の意義を検証した。本年度は解析対象例を、長崎大学病院の 216 例と関連市中病院である諫早総合病院の 223 例に増やした。以前報告した早期診断における“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、それを軸に自己抗体を組み合わせることで診断精度を向上できた。また、二つの異なる施設で同様の結果が示され、実地診療における適応性が確認できた。今回提言した基準は、簡易かつ客観的に早期に治療導入が必要な症例を分類することができた。

A. 研究目的

2010 年 ACR/EULAR 関節リウマチ (RA) 分類基準は早期に抗リウマチ薬による治療開始が必要な患者を同定することを意図したものあり、早期 RA の診断感度を向上することができる。しかし、血清反応陰性例や罹患関節点数が低い例は RA と分類されにくいなどの問題点がある。また、滑膜炎による関節腫脹の評価、X 線上の骨びらんが RA のよるものかの判定、適切な鑑別診断といった一定の診断技術が必要である。

超音波は RA に認める関節傷害(滑膜炎、骨びらん)の客観的評価に極めて有用なツールである。また、利便性が高く、本邦においてはリウマチ拠点病院にける普及が著しい。以前我々は“2010 RA 分類基準に超音波パワードブラ (PD) グレード 2 以上の滑膜炎を加えることで早期 RA の診断精度が向上する” [Kawashiri SY, et al. Mod Rheumatol. 2013;23(1):36-43] ことを報告した。しかし、超音波を活用した具体的な RA 早期診断アルゴリズムに関するエビデンスは未だ乏しい。本研究により超音

波検査を用いた早期 RA 分類基準の提言を試みた。

## B. 研究方法

発症 6 か月以内の関節症状で受診した無治療患者で、診断時に超音波を施行した症例を対象にレトロスペクティブに解析した。診察医が“RA として抗リウマチ薬を開始したこと”を RA と定義した。超音波では両側手関節・MCP・PIP 関節の 22 関節で関節滑膜炎をグレースケール(GS)および PD 各々において半定量法(グレード 0~3)で評価した。また、同部位の骨びらん、手指屈筋腱・手根伸筋腱の腱鞘滑膜炎の有無を評価した。各項目の診断能を評価した。

第一に 2014 年 8 月~2016 年 5 月に長崎大学病院リウマチ膠原病内科を受診した 216 例を解析した。

第二に同期間に関連市中病院である諫早総合病院リウマチ膠原病科を受診した 223 例を解析した。

(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) 長崎大学病院における検討

70 例(32.4%)が RA と診断された。非 RA には診断未確定関節症(UA)、変形性関節症が多く含まれていた。2010 年 RA 分類基準、リウマトイド因子(RF)、抗 CCP 抗体(ACPA)の感度・特異度・正確度は 71.4・84.9・80.6、75.7・78.1・77.3、64.3・90.4・81.9%であった。超音波による関節滑膜炎は、重症なほど特異度が上昇したが、感度は低下した。そのうち以前の報告と同様に PD グレード 2 以上の滑膜炎が少なくとも一つ以上の関節に存在する場合、感度 84.3%、特異度 95.2%、正確度 91.7%と診断能は最も優れていた(表 1)。超音波滑膜炎スコア(総 PD スコア)の RA 診断におけるカットオフ値(AUC)は 2 点(0.91)であった。また、項目の組み合わせでは PD グレード 2 以上の滑膜炎あるいは PD グレード 1 以上の滑膜炎かつ RF/ACPA 陽性で最も診断精度が高く、感度 91.4%、特異度 92.5%、正確度 92.1%であった(表

2)。

### (2) 諫早総合病院における検討

臨床診断で明らかに RA と判断できる症例は、超音波を施行していないため本研究にはエントリーされていない。セレクションバイアスがあるが、実地診療における症例群であった。59 例(26.5%)が RA と診断された。非 RA としては、UA と分類不能脊椎関節炎が多かった。診断能は長崎大学病院の検討より若干劣るもののほぼ同等であった(表 3)。PD グレード 2 以上の滑膜炎あるいは PD グレード 1 以上の滑膜炎かつ RF/ACPA 陽性の組み合わせの診断能は、感度 81.4%、特異度 92.1%、正確度 89.2%であった(表 4)。

## D. 考察

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

研究の限界として、日常診療における後方視的観察研究であり、二重盲検ではないため、超音波所見に診断が影響されている可能性がある。評価を単純化することで除外診断の問題が残るが、包括的な鑑別診断を十分補足しうる。本研究では手・手指関節に病変を認めない症例が見逃されるが、同様の評価を他関節で代替可能と思われる。

## E. 結論

今回の検討により超音波を用いた早期 RA 分類基準案を提言できた。将来的にはリウマチ診療拠点病院における多施設検討を加え、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

・Kawashiri SY, Nishino A, Shimizu T, Umeda M, Fukui S, Nakashima Y, Suzuki T, Koga T, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Aoyagi K, **Kawakami A**. Ultrasound disease activity of bilateral wrist and finger joints at three months reflects the clinical response at six months of patients with rheumatoid arthritis treated with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Modern Rheumatology*. 2016 Sep 1:1-5.

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

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

### 2. 学会発表

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

・Nishino A, Kawashiri S, **Kawakami A**, Yoshitama T, Eiraku N, Matsuoka N, Ueki Y, Okada A, Hamada T, Fujikawa K, Arinobu Y. Ultrasound evaluation of efficacy

of biologic and targeted synthetic DMARDs toward rheumatoid arthritis patients:Kyushu multicenter rheumatoid arthritis ultrasound prospective observational cohort in Japan. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2016/4/21-23.

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

## H. 知的財産権の出願・登録

なし。

表1. 2010年分類基準, 血液マーカー, 関節超音波による診断能(長崎大学病院)

	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	71.4	84.9	69.4	86.1	80.6
血液検査					
RF陽性	75.7	78.1	62.4	87.0	77.3
ACPA陽性	64.3	90.4	76.3	84.1	81.9
RF/ACPA陽性	78.1	74.4	59.3	87.7	75.6
関節超音波*					
関節滑膜炎					
GS grade $\geq$ 1	98.6	31.5	40.8	97.8	53.2
grade $\geq$ 2	85.7	85.6	74.1	92.6	85.6
grade 3	44.3	97.9	91.2	78.6	80.6
PD grade $\geq$ 1	91.4	86.3	76.2	95.5	88.0
grade $\geq$ 2	84.3	95.2	89.4	92.7	91.7
grade 3	17.1	99.3	92.3	71.4	72.7
手根伸筋腱鞘滑膜炎PD+	32.9	95.2	76.7	74.7	75.0
手指屈筋腱鞘滑膜炎PD+	28.6	98.6	90.9	74.2	75.9
手指伸筋腱周囲炎PD+	34.3	96.6	82.8	75.4	76.3
骨びらん	15.7	99.3	91.7	71.1	72.2

\* 少なくとも一つ以上の関節・腱で陽性

表2 早期RAの診断精度を向上させる組み合わせ(長崎大学病院)

	感度 (%)	特異度 (%)	陽性予測値 (%)	陰性予測値 (%)	正確度 (%)
PD $\geq$ 1	91.4	86.3	76.2	95.5	88.0
GS $\geq$ 2+PD $\geq$ 1	84.3	91.1	81.9	92.4	88.9
PD $\geq$ 2	84.3	95.2	89.4	92.7	91.7
PD $\geq$ 1+RF/ACPA陽性	70.0	97.3	92.5	87.1	88.4
PD $\geq$ 2+RF/ACPA陽性	62.9	100	100	84.9	88.0
①PD $\geq$ 2 or ②GS $\geq$ 2+PD $\geq$ 1	88.6	91.1	82.7	94.3	90.3
①PD $\geq$ 2 or ②PD+腱鞘滑膜炎/腱周囲炎	91.4	91.8	84.2	95.7	91.7
①PD $\geq$ 2 or ②PD $\geq$ 1+RF/ACPA陽性	91.4	92.5	85.3	95.7	92.1

表3. 2010年分類基準, 血液マーカー, 関節超音波による診断能(諫早総合病院)

	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	57.6	93.3	75.6	86.0	83.9
血液検査					
RF陽性	74.6	73.1	50.0	88.9	73.5
ACPA陽性	67.8	92.1	75.5	88.8	85.7
RF/ACPA陽性	78.0	70.7	48.9	89.9	72.6
関節超音波*					
関節滑膜炎					
GS grade $\geq$ 1	89.8	63.4	46.9	94.5	70.4
grade $\geq$ 2	79.7	79.9	58.8	91.6	79.8
grade 3	5.1	98.8	60.0	74.3	74.0
PD grade $\geq$ 1	86.4	78.0	58.6	94.1	80.2
grade $\geq$ 2	67.8	94.5	81.6	89.1	87.4
grade 3	3.4	99.4	66.7	74.1	74.0
手根伸筋腱鞘滑膜炎PD+	33.9	92.1	60.6	79.5	76.7
手指屈筋腱鞘滑膜炎PD+	45.8	83.5	50.0	81.1	73.5
骨びらん	6.8	100	100	74.9	75.3

\* 少なくとも一つ以上の関節・腱で陽性

表4 早期RAの診断精度を向上させる組み合わせ(諫早総合病院)

	感度 (%)	特異度 (%)	陽性予測値 (%)	陰性予測値 (%)	正確度 (%)
PD $\geq$ 1	86.4	78.0	58.6	94.1	80.2
GS $\geq$ 2+PD $\geq$ 1	79.6	86.6	68.1	92.2	84.8
PD $\geq$ 2	67.8	94.5	81.6	89.1	87.4
PD $\geq$ 1+RF/ACPA陽性	64.4	97.0	88.4	88.3	88.3
PD $\geq$ 2+RF/ACPA陽性	50.8	99.4	96.8	84.9	86.5
①PD $\geq$ 2 or ②GS $\geq$ 2+PD $\geq$ 1	80.0	86.6	68.1	92.2	84.8
①PD $\geq$ 2 or ②PD+腱鞘滑膜炎/腱周囲炎	81.4	78.7	57.8	92.1	79.4
①PD $\geq$ 2 or ②PD $\geq$ 1+RF/ACPA陽性	81.4	92.1	78.7	93.2	89.2



厚生労働行政推進調査事業費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（免疫アレルギー疾患等政策研究事業  
（免疫アレルギー疾患政策研究分野））  
分担研究報告書

## 関節エコーによる朝のこわばり評価の臨床的意義の検討

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、関節リウマチ（RA）患者における朝のこわばり評価の意義を再検討することを目的とした。2010年ACR/EULAR RA分類基準を満たし、関節超音波検査を受けた76名の患者を対象とした。より症状の強い手の、朝のこわばりの詳細な評価、ならびに関節超音波検査による関節滑膜炎および腱鞘滑膜炎の半定量的評価を実施した。症例の平均年齢は58.4歳、女性が60名、RA罹病期間およびSDAIの中央値はそれぞれ24ヵ月、12.8であった。片手11関節において、腫脹関節数および圧痛関節数は、同部位の関節滑膜パワードプラ（PD）スコアと有意に相関したが、腱鞘滑膜PDスコアとの相関は弱かった。朝のこわばりは、いずれの評価方法においても関節滑膜PDスコアとの相関は弱かった。一方、朝のこわばりの持続時間と腱鞘滑膜PDスコアとの相関は弱かったが、起床時のこわばりの強さおよびその後の改善度と腱鞘滑膜PDスコアはより強く相関した。重回帰分析では、起床時のこわばりの強さあるいはその後の改善度のみが、腱鞘滑膜PDスコアに独立して有意に関連する因子であった。以上の結果より、RAの朝のこわばりは、関節滑膜炎よりも腱鞘滑膜炎の活動性をより反映する症状であり、その評価には持続時間よりも、起床時の強さならびに改善度の聴取がより重要であることが示唆された。また本研究より、関節エコー評価をゴールドスタンダードとすることにより、RAの臨床評価方法を最適化できる可能性が示された。

### A. 研究目的

朝のこわばりは、むかしより関節リウマチ（RA）の特徴的な症状の一つとして医師および患者に認識されてきた。それを反映し、朝のこわばりは1981年ACR寛解基準や、1987年分類基準に含まれ、また実診療で臨床判断に用いられてきた。

一方、朝のこわばりは2010年ACR/EULAR分類基準、DAS、ACR Core Set、SDAI、2011年ACR/EULAR予備寛解基準などには含まれていない。これは、これらの基準の背景となった研究において、朝のこわばり評価の独立した意義が示されなかったからである。しかし、これらの研究では朝のこわばりの持続時間のみが検討され、またゴールドスタンダードとなる客観的な滑膜炎の指標がなかった。

そこで本研究では、朝のこわばりの強さと経過を図を用いて捉え、また滑膜炎/腱鞘滑膜炎の活動性を

関節エコーで捉えることにより、朝のこわばりと滑膜炎の活動性との関連を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

2010年ACR/EULAR RA分類基準を満たし、関節超音波検査を受けた76名の患者を対象とした。より症状の強い手の、朝のこわばり持続時間を質問票で聴取した。また、朝のこわばりの強さと経時変化を、患者自身の作図により実施し、その図をもとに各種パラメータを計測した（図1）。

また、こわばり評価と同じ手を関節超音波検査で走査し、母指指節間（IP）関節、近位指節間（PIP）関節、中手指節（MCP）関節、ならびに手関節の関節滑膜炎、手指屈筋腱および手関節伸筋腱第II/IV/VI腱区画の、腱鞘滑膜炎につきグレースケール/パワー

ドプラ (PD) シグナルの半定量的評価 (0-3) を実施した。

(倫理面への配慮)

本研究は千葉大学倫理審査委員会の承認を受け、ヘルシンキ宣言に従い、全ての患者より文書でインフォームドコンセントを取得した。

### C. 研究結果

76 症例が組み入れとなった。症例の平均年齢は 58.4 歳、女性が 60 名、RA 罹病期間および SDAI の中央値はそれぞれ 24 ヶ月、12.8 であった。PD シグナル検出頻度の高い部位は、関節滑膜と腱鞘滑膜で一致する傾向にあったが (図 2)

片手 11 関節において、腫脹関節数および圧痛関節数は、同部位の関節滑膜 PD スコアと有意に相関したが ( $r = 0.379-0.561$ ,  $p = 0.001$ )、腱鞘滑膜 PD スコアとの相関は弱かった ( $r = 0.276-0.388$ ,  $p = 0.001-0.016$ )。朝のこわばりは、いずれの評価方法においても関節滑膜 PD スコアとの相関は弱かった ( $r = 0.217-0.314$ ,  $p = 0.006-0.060$ )。一方、朝のこわばりの持続時間と腱鞘滑膜 PD スコアとの相関は弱かったが ( $r = 0.280$ ,  $p = 0.014$ )。起床時のこわばりの強さおよびその後の改善度と腱鞘滑膜 PD スコアはより強く相関した ( $r = 0.503-0.561$ ,  $p < 0.001$ ) (表 2)。重回帰分析では、起床時のこわばりの強さあるいはその後の改善度のみが、腱鞘滑膜 PD スコアに独立して有意に関連する因子であった (表 3)。

### D. 考察

本研究の最大の強みは、関節滑膜炎と腱鞘滑膜炎の活動性を超音波による PD シグナルで決定したことである。その結果、朝のこわばりは、関節滑膜炎よりも腱鞘滑膜炎とより強く関連することが明らかとなった。近年、腱鞘滑膜炎は RA において関節滑膜炎と同等あるいはそれ以上に関節破壊と関連することが示されており、朝のこわばりは重要な問診項目であると考えられる。

本研究のもう一つの利点は、患者による作図によ

り、こわばりの経時変化を捉えたことである。それにより、腱鞘滑膜炎にはこわばりの「持続時間」よりも「強さ」や「経時的な改善」の方がより関連することが示された。

### E. 結論

RA の朝のこわばりは、関節滑膜炎よりも腱鞘滑膜炎の活動性をより反映する症状であり、その評価には持続時間よりも、起床時の強さならびに改善度の聴取がより重要であることが示唆された。また本研究より、関節エコー評価をゴールドスタンダードとすることにより、RA の臨床評価方法を最適化できる可能性が示された。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

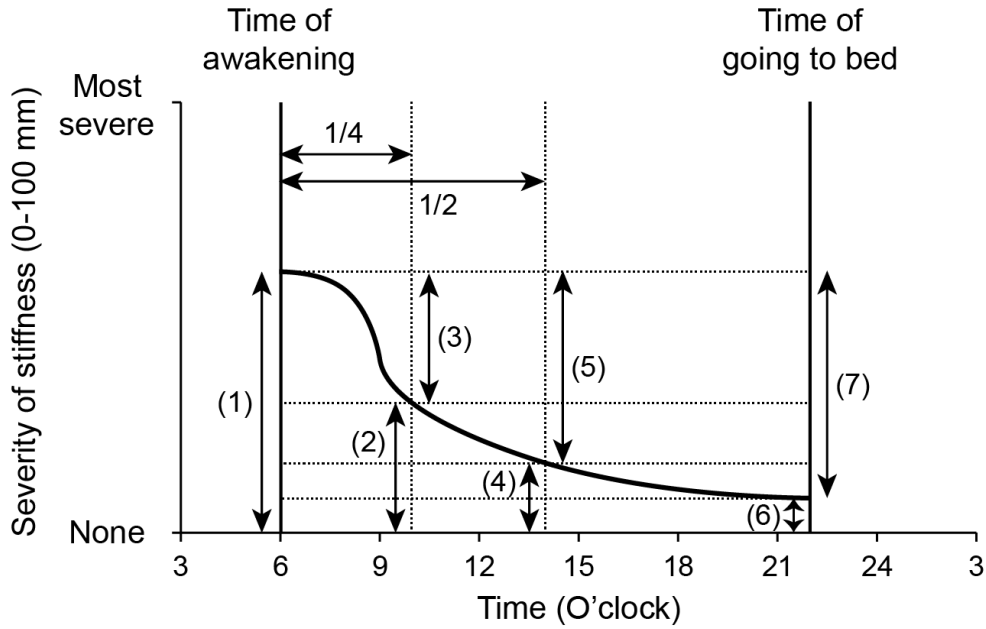
- 1) Kobayashi Y, Ikeda K, Nakamura T, Yamagata M, Nakazawa T, Tanaka S, Furuta S, Umibe T, Nakajima H. Severity and Diurnal Improvement of Morning Stiffness Independently Associate with Tenosynovitis in Patients with Rheumatoid Arthritis. PLoS One. 2016;11(11):e0166616.

#### 2. 学会発表

- 1) 小林芳久, 池田 啓, 中村隆之, 古田俊介, 山形美絵子, 田中 繁, 中澤卓也, 海辺剛志, 中島裕史. 関節リウマチ患者における朝のこわばり評価の意義. 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術総会. 2016 年 4 月, 横浜.
- 2) Kobayashi Y, Ikeda K, Nakamura T, Yamagata M, Nakazawa T, Tanaka S, Furuta S, Umibe T, Nakajima H. Severity and Improvement of Morning Stiffness Independently Associate with Tenosynovitis in Patients with Rheumatoid Arthritis. American College of Rheumatology Annual Meeting. Nov 2016, Washington DC.

## H. 知的財産権の出願・登録

図 1. 朝のこわばりの強さと経時変化の作図例



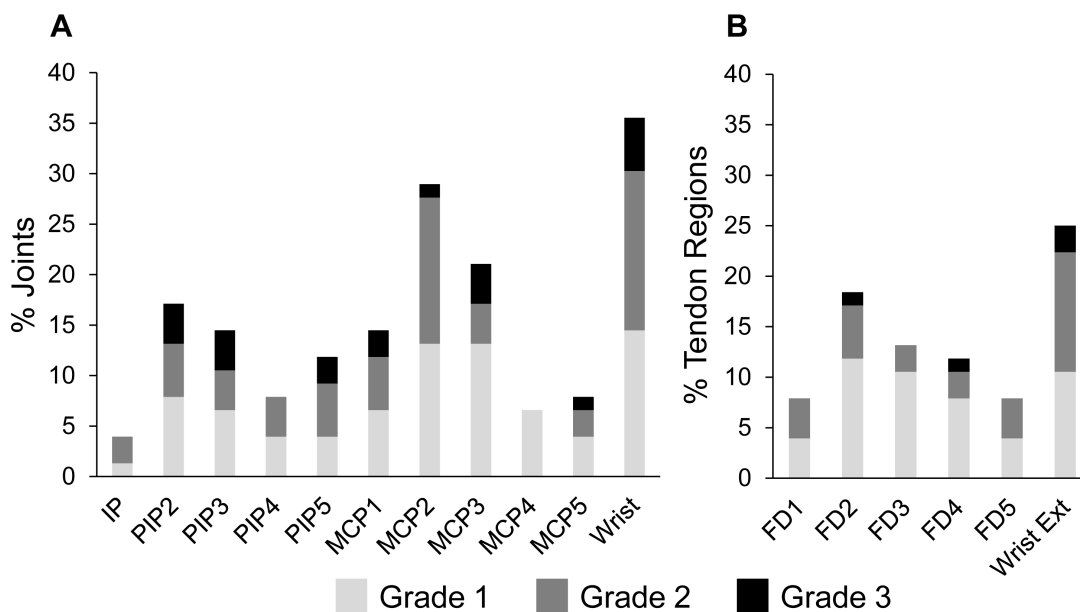
(1) Severity of stiffness on awakening, (2) Severity of stiffness at the first 1/4 of total awake time, (3) Improvement of stiffness at the first 1/4 of total awake time, (4) Severity of stiffness at the first 1/2 of total awake time, (5) Improvement of stiffness at the first 1/2 of total awake time, (6) Severity of stiffness at bed time, (7) Improvement of stiffness at bed time.

表 1. 患者背景、治療、ならびに疾患活動性

Patients' characteristics		
	Age, mean $\pm$ SD years	58.4 $\pm$ 14.6
	Female, n (%)	60 (78.9)
	Disease duration, median (IQR) months	24 (8–63.75)
	RF positive, n (%)	64 (84.2)
	ACPA positive, n (%)	59 (77.6)
	Concomitant autoimmune disease, n (%)	11 (14.5)
Current treatment		
	Treatment naïve, n (%)	17 (22.4)
	Methotrexate, n (%)	39 (51.3)
	Dose, median (IQR) mg/week	10 (8–12)
	Salazosulfapyridine (Sulfasalazine), n (%)	19 (25.0)
	Bucillamine, n (%)	4 (5.3)
	Tacrolimus, n (%)	3 (3.9)
	Auranofin, n (%)	1 (1.3)
	TNF antagonist, n (%)	8 (10.5)
	Tocilizumab, n (%)	4 (5.3)
	Abatacept, n (%)	3 (3.9)
	Corticosteroid, n (%)	22 (28.9)
	Dose, median (IQR) mg/day (prednisolone equivalent)	4.5 (2.375–5)
	NSAID, n (%)	42 (55.3)
Disease activity		
	Swollen joint count/ 28, median (IQR)	2.5 (1–4)
	Tender joint count/ 28, median (IQR)	2 (0–4.75)
	Patient's global assessment VAS, mean $\pm$ SD mm	39.4 $\pm$ 23.1
	Physician's global assessment VAS, mean $\pm$ SD mm	36.3 $\pm$ 22.8
	Serum C-reactive protein (CRP) level, median (IQR) mg/dL	0.3 (0.0–1.1)
	DAS28-CRP, median (IQR)	3.1 (2.1–4.2)
	SDAI, median (IQR)	12.8 (7–20.675)

SD, standard deviation; IQR, interquartile range; RF, rheumatoid factor; ACPA, anti-citrullinated protein antibody; DMARD, disease modifying anti-rheumatic drug; TNF, tumor necrosis factor; VAS, visual analogue scale; DAS28, Disease Activity Score 28; SDAI, Simplified Disease Activity Index

図2. 各部位における関節滑膜および腱鞘滑膜のパワードプラーシグナルの頻度



Prevalence of each power Doppler (PD) grade > 0 in each joint (A) and each tendon region (B). IP, interphalangeal joint; PIP, proximal interphalangeal joint; MCP, metacarpo-phalangeal joint; FD, flexor digitorum; Wrist Ext, wrist extensor tendons.

表2. 臨床所見とパワードプラスコアの相関

	Joint count			Morning stiffness			
	Swollen joint	Tender joint	Duration	Severity VAS on awakening	Improvement of VAS at 1/4	Improvement of VAS at 1/2	Improvement of VAS at bedtime
Intra-articular synovial power Doppler score							
$\rho^*$	0.561	0.379	0.265	0.314	0.217	0.266	0.306
p value *	< 0.001	0.001	0.021	0.006	0.060	0.020	0.007
Tenosynovial power Doppler score							
$\rho^*$	0.388	0.276	0.280	0.503	0.505	0.561	0.538
p value *	0.001	0.016	0.014	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

\* Spearman's correlation coefficient  
VAS, visual analogue scale

表3. パワードプラスコアの独立関連因子を同定するロジスティック回帰分析

	Model 1			Model 2			Model 3			Model 4			Model 5		
	MS: duration			MS: severity VAS on awakening			MS: VAS improvement at first 1/4 of awake time			MS: VAS improvement at first 1/2 of awake time			MS: VAS improvement at bedtime		
	SJC	TJC	MS	SJC	TJC	MS	SJC	TJC	MS	SJC	TJC	MS	SJC	TJC	MS
Intra-articular synovial power Doppler score															
$\beta$	0.506	0.243	-0.039	0.469	0.240	0.069	0.465	0.250	0.083	0.453	0.247	0.119	0.446	0.244	0.126
p value	< 0.001	0.025	0.659	< 0.001	0.027	0.499	< 0.001	0.021	0.388	< 0.001	0.022	0.213	< 0.001	0.023	0.197
Tenosynovial power Doppler score															
$\beta$	0.218	0.210	-0.067	0.018	0.200	0.384	0.057	0.243	0.332	0.028	0.228	0.429	0.013	0.216	0.436
p value	0.105	0.119	0.541	0.896	0.112	0.002	0.680	0.059	0.005	0.832	0.063	< 0.001	0.919	0.078	< 0.001

MS, morning stiffness; VAS, visual analogue scale; SJC, swollen joint count; TJC, tender joint count;  $\beta$ , standardized coefficient

厚生労働行政推進調査事業費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（免疫アレルギー疾患等政策研究事業  
（免疫アレルギー疾患政策研究分野））  
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。関節リウマチ診療の更なる標準化のために、わが国の実情に合わせた独自の関節エコー診療ガイドラインの整備が挙げられる。本研究で挙げられた問題点について今後のJCR 関節リウマチ超音波標準化小委員会の活動の課題として提言したい。

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) 関節超音波検査の普及
- (2) 関節超音波検査の教育
- (3) 登録ソノグラファー制度に関する現状と問題点についてこれまでの活動をもとに検討した。  
(倫理面への配慮)  
該当せず。

C. 研究結果

- (1) 関節超音波検査の普及：JCR 関節エコー初級講習会を毎年開催しており、受講者はこれまでに全国で計 761 人にのぼっている。現状では定員に対して応募者が概ね上回っており、少なくとも今後数年は毎年 200 人ずつ増加していくことが予想される。
- (2) 関節超音波検査の教育：関節超音波検査の更なるスキルアップのために JCR 関節エコーアドバンスコースを開催してきた。本年度までの 4 年間で 160 人が受講した。

- (3) 登録ソノグラファー制度：平成 26 年に登録ソノグラファー制度を制定以来、昨年まで 2 年間で 349 人が登録した。

D. 考察

- (1) 関節超音波検査の普及：若手・将来のリウマチ専門医への普及のために、欧州の一部の国々にならいい、リウマチ専門医試験の受験資格への組み込みが考慮される。これまでの実技講習会の受講者は医師が多かったが、わが国の現状を考慮すると臨床検査技師への本検査の普及が今後望まれる。
- (2) 関節超音波検査の教育：これまでのエコー講習会に加え、より多くの学習のための機会が望ましい。JCR 主催の各種教育研修会で関節超音波検査をテーマとしたり、e-learning やイメージライブラリーといったコンテンツの作成も考慮される。今後必要不可欠である臨床検査技師の教育のためには超音波検査学会との協力や技師向けのコンテンツの整備も必要と思われる。
- (3) 登録ソノグラファー制度に関して、その周知のために超音波関連の他学会との協力が課題である。より魅力的な制度（登録することのメリット）とするためにインタラクティブ・ケースカンファレンスの開催、登録ソノグラファー向けの講習会（解剖・

疾患に関する講義)や登録ソノグラファーの資格の維持・更新の簡略化、新たに認定ソノグラファー制度の制定などが課題である。その他の課題として保険点数請求に関する問題の克服、各施設で共有できる関節エコー検査結果報告書の作成などが挙げられる。より長期の目標として、関節リウマチ診療の標準化のために、わが国の実情に合わせた独自の関節エコー診療ガイドラインの整備が挙げられる。

#### E. 結論

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。関節リウマチ診療の更なる標準化のために、本研究で挙げられた問題点について、今後の JCR 関節リウマチ超音波標準化小委員会の活動の課題として提言したい。

#### F. 健康危険情報

該当せず。

#### G. 研究発表

##### 1. 著書

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

##### 2. 学会発表

大野 滋: PMR の鑑別診断における関節エコーの有用性. 第 60 回日本リウマチ学会学術総会, 横浜, 2016.4.

#### H. 知的財産権の出願・登録

該当せず。

研究成果の刊行に関する一覧表（平成28年度）

研究分担者氏名： 宮坂信之

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	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
2	Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Yasuda S, Yamanishi Y, Kita Y, Matsubara T, Iwamoto M, Shoji T, Okada T, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T.	The first double-blind, randomized, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naïve early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression.	Ann. Rheum. Dis.	75(1)	75-83	2016
3	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.	26(2)	175-179	2016
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.	26(3)	323-330	2016
5	Takeuchi T, Yamamoto K, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Kobayashi M, Shoji T, Togo O, Miyasaka N, Koike T.	Post-hoc analysis showing better clinical response with the loading dose of certolizumab pegol in Japanese patients with active rheumatoid arthritis.	Mod. Rheumatol.	26(4)	473-480	2016
6	Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Baker D, Ishii Y, Yoshinari T; GO-FORTH study group.	Clinical efficacy, radiographic progression, and safety through 156 weeks of therapy with subcutaneous golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior methotrexate therapy: final results of the randomized GO-FORTH trial.	Mod. Rheumatol.	26(4)	481-490	2016
7	Sakai R, Hirano F, Kihara M, Yokoyama W, Yamazaki H, Harada S, Nanki T, Koike R, Miyasaka N, Harigai M.	High prevalence of cardiovascular comorbidities in patients with rheumatoid arthritis from a population based cross-sectional study of a Japanese health insurance database.	Mod. Rheumatol.	26(4)	522-528	2016
8	Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y, Inoo M, Kobayashi-Haraoka H, Amano K, Miyata M, Murakawa Y, Yasuoka H, Hirata S, Nagasawa H, Tanaka E, Miyasaka N, Yamanaka H, Yamamoto K, Takeuchi T.	Comparison of adding tocilizumab to methotrexate with switching to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis with inadequate response to methotrexate: 52-week results from a prospective, randomized, controlled study (SURPRISE study).	Ann. Rheum. Dis.	75(11)	1917-1923	2016



9	Matsuo Y, Mizoguchi F, Saito T, Kawahata K, Ueha S, Matsushima K, Inagaki Y, <u>Miyasaka N</u> , Kohsaka H.	Local fibroblast proliferation but not influx is responsible for synovial hyperplasia in a murine model of rheumatoid arthritis.	Biochem. Biophys. Res. Commun.	470(3)	504-509	2016
10	Yoshihashi-Nakazato Y, Kawahata K, Kimura N, <u>Miyasaka N</u> , Kohsaka H.	Interferon- $\gamma$ , but not interleukin-4, suppresses experimental polymyositis.	Arthritis Rheumatol.	68(6)	1505-1510	2016
11	Harigai M, Nanki T, Koike R, Tanaka M, Watanabe-Imai K, Komano Y, Sakai R, Yamazaki H, Koike T, <u>Miyasaka N</u> .	Risk for malignancy in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs compared to the general population: A nationwide cohort study in Japan.	Mod. Rheumatol.	26(5)	642-650	2016
12	Tanaka Y, Yamanaka H, Ishiguro N, <u>Miyasaka N</u> , Kawana K, Hiramatsu K, Takeuchi T.	Adalimumab discontinuation in patients with early rheumatoid arthritis who were initially treated with methotrexate alone or in combination with adalimumab: 1 year outcomes of the HOPEFUL-2 study.	RMD Open.	2016 Feb 18;2(1)		
13	Yamazaki H, Hirano F, Takeuchi T, Amano K, Kikuchi J, Kihara M, Yokoyama W, Sugihara T, Nagasaka K, Hagiwara H, Nonomura Y, Sakai R, Tanaka M, Koike R, Nanki T, Kohsaka H, <u>Miyasaka N</u> , Harigai M.	Simplified disease activity index remission at month 6 is an independent predictor of functional and structural remissions at month 12 during abatacept treatment in patients with rheumatoid arthritis: A multi-center, prospective cohort study in Japan.	Mod. Rheumatol.	15	1-8	2016
14	Hirano F, Yokoyama W, Yamazaki H, Amano K, Hayashi T, Tamura N, Yasuda S, Dobashi H, Fujii T, Ito S, Kaneko Y, Matsui T, Okuda Y, Saito K, Suzuki F, Yoshimi R, Sakai R, Koike R, Kohsaka H, <u>Miyasaka N</u> , Harigai M; T2T Epidemiological Study Group.	Achieving simplified disease activity index remission in patients with active rheumatoid arthritis is associated with subsequent good functional and structural outcomes in a real-world clinical setting under a treat-to-target strategy.	Mod. Rheumatol.	21	1-9	2016
15	Utsunomiya M, Dobashi H, Odani T, Saito K, Yokogawa N, Nagasaka K, Takenaka K, Soejima M, Sugihara T, Hagiwara H, Hirata S, Matsui K, Nonomura Y, Kondo M, Suzuki F, Tomita M, Kihara M, Yokoyama W, Hirano F, Yamazaki H, Sakai R, Nanki T, Koike R, Kohsaka H, <u>Miyasaka N</u> , Harigai M.	Optimal regimens of sulfamethoxazole-trimethoprim for chemoprophylaxis of Pneumocystis pneumonia in patients with systemic rheumatic diseases: results from a non-blinded, randomized controlled trial.	Arthritis Res. Ther.	19(1)	7	2017
16	Kojima M, Nakayama T, Otani T, Hasegawa M, Kawahito Y, Kaneko Y, Kishimoto M, Hirata S, Seto Y, Endo H, Ito H, Kojima T, Nishida K, Matsushita I, Tsutani K, Igarashi A, Kamatani N, <u>Miyasaka N</u> , Yamanaka H.	Integrating patients' perceptions into clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis in Japan. Mod. Rheumatol.	Mod. Rheumatol.	2017 Jan 25;1-6 [Epub ahead of print]		

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 28 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	Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Mimori T, Ryu J, Takei S, Takeuchi T, Tanaka Y, Takasaki Y, <u>Yamanaka H</u> , Watanabe M, Tamada H, Koike T.	Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol.	Jul;26(4):	491-8	2016
2	Hoshi D, Tanaka E, Igarashi A, Inoue E, Kobayashi A, Sugimoto N, Shidara K, Sato E, Seto Y, Nakajima A, Momohara S, Taniguchi A, Tsutani K, <u>Yamanaka H</u> .	Profiles of EQ-5D utility scores in the daily practice of Japanese patients with rheumatoid arthritis; Analysis of the IORRA database.	Mod Rheumatol.	Jan;26(1)	May-40	2016
3	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, <u>Yamanaka H</u> .	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.	Mar;26(2)	175-9	2016
4	Yano K, Ikari K, Takatsuki Y, Taniguchi A, <u>Yamanaka H</u> , Momohara S.	Longer operative time is the risk for delayed wound healing after forefoot surgery in patients with rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol.	Mar;26(2)	211-5	2016
5	Verstappen SM, Askling J, Berglind N, Franzen S, Frisell T, Garwood C, Greenberg JD, Holmqvist M, Horne L, Lampl K, Michaud K, Nyberg F, Pappas DA, Reed G, Symmons DP, Tanaka E, Tran TN, <u>Yamanaka H</u> , Ho M	Methodological Challenges When Comparing Demographic and Clinical Characteristics of International Observational Registries.	Athritis Care Res	Dec;67(12)	1637-45	Hoboken. 2015
6	Kojima M, Nakayama T, Otani T, Hasegawa M, Kawahito Y, Kaneko Y, Kishimoto M, Hirata S, Seto Y, Endo H, Ito H, Kojima T, Nishida K, Matsushita I, Tsutani K, Igarashi A, Kamatani N, Miyasaka N, <u>Yamanaka H</u> .	Integrating patients' perceptions into clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis in Japan.	Mod Rheumatol.	25-Jan	1-6	2017
7	Tanaka E, Inoue E, Yamaguchi R, Shimizu Y, Kobayashi A, Sugimoto N, Hoshi D, Shidara K, Sato E, Seto Y, Nakajima A, Momohara S, Taniguchi A, <u>Yamanaka H</u>	Pharmacoeconomic analysis of biological disease modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis based on real-world data from the IORRA observational cohort study in Japan.	Mod Rheumatol.	29-Jul	1-10	2016
8	Shidara K, Nakajima A, Inoue E, Hoshi D, Sugimoto N, Seto Y, Tanaka E, Momohara S, Taniguchi A, <u>Yamanaka H</u> .	Continual Maintenance of Remission Defined by the ACR/EULAR Criteria in Daily Practice Leads to Better Functional Outcomes in Patients with Rheumatoid Arthritis.	J Rheumatol.	Feb;44(2)	147-153	2017

	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	Utsunomiya M, Dobashi H, Odani T, Saito K, Yokogawa N, Nagasaka K, Takenaka K, Soejima M, Sugihara T, Hagiyaama H, Hirata S, Matsui K, Nonomura Y, Kondo M, Suzuki F, Tomita M, Kihara M, Yokoyama W, Hirano F, Yamazaki H, Sakai R, Nanki T, Koike R, Kohsaka H, Miyasaka N, Harigai M.	Optimal regimens of sulfamethoxazole-trimethoprim for chemoprophylaxis of Pneumocystis pneumonia in patients with systemic rheumatic diseases: results from a non-blinded, randomized controlled trial.	Arthritis Res Ther	19(1)	7	2017	
2	Mimori T, Harigai M, Atsumi T, Fujii T, Kuwana M, Matsuno H, Momohara S, Takei S, Tamura N, Takasaki Y, Ikeuchi S, Kushimoto S, Koike T.	Safety and effectiveness of 24-week treatment with iguratimod, a new oral disease-modifying antirheumatic drug, for patients with rheumatoid arthritis: interim analysis of a post-marketing surveillance study of 2679 patients in Japan.	Mod Rheumatol		doi: 10.1080/14397595.2016.1265695. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27919207.	2016	
3	Hirano F, Yokoyama W, Yamazaki H, Amano K, Kawakami A, Hayashi T, Tamura N, Yasuda S, Dobashi H, Fujii T, Ito S, Kaneko Y, Matsui T, Okuda Y, Saito K, Suzuki F, Yoshimi R, Sakai R, Koike R, Kohsaka H, Miyasaka N, Harigai M; T2T Epidemiological Study Group..	Achieving simplified disease activity index remission in patients with active rheumatoid arthritis is associated with subsequent good functional and structural outcomes in a real-world clinical setting under a treat-to-target strategy.	Mod Rheumatol		doi:10.1080/14397595.2016.1265726. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27919205.	2016	
4	Yamazaki H, Hirano F, Takeuchi T, Amano K, Kikuchi J, Kihara M, Yokoyama W, Sugihara T, Nagasaka K, Hagiyaama H, Nonomura Y, Sakai R, Tanaka M, Koike R, Nanki T, Kohsaka H, Miyasaka N, Harigai M.	Simplified Disease Activity Index remission at month 6 is an independent predictor of functional and structural remissions at month 12 during abatacept treatment in patients with rheumatoid arthritis: A multi-center, prospective cohort study in Japan.	Mod Rheumatol		[Epub ahead of print] PubMed PMID: 27846756.	2016	
5	Koike T, Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Takei S, Takeuchi T, Yamanaka H, Takasaki Y, Mimori T, Hiramatsu K, Komatsu S, Tanaka Y.	Effect of Methotrexate Plus Adalimumab on the Achievement of Rheumatoid Arthritis Therapeutic Goals: Post Hoc Analysis of Japanese Patients (MELODY Study).	Rheumatol Ther	3(1)	129-141	2016	
6	Ishiguro N, Atsumi T, Harigai M, Mimori T, Nishimoto N, Sumida T, Takeuchi T, Tanaka Y, Nakasone A, Takagi N, Yamanaka H.	Effectiveness and safety of tocilizumab in achieving clinical and functional remission, and sustaining efficacy in biologics-naive patients with rheumatoid arthritis: The FIRST Bio study.	Mod Rheumatol.		[Epub ahead of print] PubMed PMID:27414105.	[Epub ahead of print] PubMed PMID:27414105.	2016
7	Harigai M, Nanki T, Koike R, Tanaka M, Watanabe-Imai K, Komano Y, Sakai R, Yamazaki H, Koike T, Miyasaka N.	Risk for malignancy in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs compared to the general population: A nationwide cohort study in Japan.	Mod Rheumatol.	26(5)	642-50	2016	

8	Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Mimori T, Ryu J, Takei S, Takeuchi T, Tanaka Y, Takasaki Y, Yamanaka H, Watanabe M, Tamada H, Koike T.	Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis	. Mod Rheumatol	26(4)	491-8	2016
---	--	--	-----------------	-------	-------	------

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 28 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	Ono Y, Kashihara R, Yasojima N, Kasahara H, Shimizu Y, Tamura K, Tsutsumi K, Sutherland K, Koike T, Kamishima T.	Tomosynthesis can facilitate accurate measurement of joint space width under the condition of the oblique incidence of X-rays in patients with rheumatoid arthritis.	Br J Radiol.	89(1062)		2 0 1 6
2	Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Ishii Y, Nakajima H, Baker D, Miyasaka N, Koike T.	Prevention of joint destruction in patients with high disease activity or high C-reactive protein levels: Post hoc analysis of the GO-FORTH study.	Mod Rheumatol.	26(3)	323-330	2 0 1 6
3	Takeuchi T, Yamamoto K, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Kobayashi M, Shoji T, Togo O, Miyasaka N, Koike T.	Post-hoc analysis showing better clinical response with the loading dose of certolizumab pegol in Japanese patients with active rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol.	26(4)	473-480	2 0 1 6
4	Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Baker D, Ishii Y, Yoshinari T.	Clinical efficacy, radiographic progression, and safety through 156 weeks of therapy with subcutaneous golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior methotrexate therapy: Final results of the randomized GO-FORTH trial.	Mod Rheumatol.	26(4)	481-490	2 0 1 6
5	Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Mimori T, Ryu J, Takei S, Takeuchi T, Tanaka Y, Takasaki Y, Yamanaka H, Watanabe M, Tamada H, Koike T	Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol.	26(4)	491-498	2 0 1 6
6	Otomo K, Amengual O, Fujieda Y, Nakagawa H, Kato M, Oku K, Horita T, Yasuda S, Matsumoto M, Nakayama KI, Hatakeyama S, Koike T, Atsumi T	Role of apolipoprotein B100 and oxidized low-density lipoprotein in the monocyte tissue factor induction mediated by anti- 2 glycoprotein I antibodies.	Lupus.	25(12)	1288-1298	2 0 1 6
7	Harigai M, Nanki T, Koike R, Tanaka M, Watanabe-Imai K, Komano Y, Sakai R, Yamazaki H, Koike T, Miyasaka N	Risk for malignancy in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs compared to the general population: A nationwide cohort study in Japan.	Mod Rheumatol.	26(5)	642-50	2 0 1 6
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, Desiree van der Heijde, Miyasaka	The first double-blind, randomized, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naïve early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression.	Ann Rheum Dis.	75	75-83	2 0 1 6

	N, <u>Koike T.</u>					
9	Mimori T, Harigai M, Atsumi T, Fujii T, Kuwana M, Matsuno H, Momohara S, Takei S, Tamura N, Takasaki Y, Ikeuchi S, Kushimoto S, <u>Koike T.</u>	Safety and effectiveness of 24-week treatment with iguratimod, a new oral disease-modifying antirheumatic drug, for patients with rheumatoid arthritis: interim analysis of a post-marketing surveillance study of 2679 patients in Japan.	Mod Rheumatol.	Dec 21	1-11	2 0 1 6
10	Ichikawa S, Kamishima T, Sutherland K, Kasahara H, Shimizu Y, Fujimori M, Yasojima N, Ono Y, Kaneda T, <u>Koike T.</u>	Semi-Automated Quantification of Finger Joint Space Narrowing Using Tomosynthesis in Patients with Rheumatoid Arthritis.	J Digit Imagin.		in press.	
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, <u>Koike T</u>	Consensus-based identification of factors related to false-positives in ultrasound scanning of synovitis and tenosynovitis	Mod Rheumatol	26	9-14	2 0 1 6

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 28 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	Kaneko Y, Atsumi T, Tanaka Y, Inoo M, Kobayashi-Haraoka H, <u>Amano K</u> , 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)	Ann Rheum Dis	75(11)	1917-1923	2016
2	Nakamura S, Suzuki K, Iijima H, Hata Y, Lim CR, Ishizawa Y, Kameda H, <u>Amano K</u> , Matsubara K, Matoba R, Takeuchi T	Identification of baseline gene expression signatures predicting therapeutic responses to three biologic agents in rheumatoid arthritis: a retrospective observational study	Arthritis Res Ther	18	159	2016

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 28 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	Kobayashi Y, <u>Ikeda K</u> , Nakamura T, Yamagata M, Nakazawa T, Tanaka S, Furuta S, Umibe T, Nakajima H	Severity and Diurnal Improvement of Morning Stiffness Independently Associate with Tenosynovitis in Patients with Rheumatoid Arthritis	PLoS One	11	e0166616	2016
2	<u>Ikeda K</u> , Narita A, Ogasawara M, Ohno S, Kawahito Y, Kawakami A, Ito H, Matsushita I, Suzuki T, Misaki K, Ogura T, Kamishima T,	Consensus-based identification of factors related to false-positives in ultrasound scanning of synovitis and tenosynovitis	Mod Rheumatol	26	9-14	2016

	Seto Y, Nakahara R, Kaneko A, Nakamura T, Henmi M, Fukae J, Nishida K, Sumida T, Koike T					
3	池田 啓	Preclinical rheumatoid arthritis	リウマチ科	57	107-12	2017
4	池田 啓	関節痛の鑑別における筋骨格超音波検査の活用	内科	119	297-9	2017
5	池田 啓	関節エコー評価の落とし穴とは？	Keynote RA	5	46-7	2017

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 28 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	関節リウマチ診療全体像	内科	117	1105-1109	2016
2	Hamaguchi Y, Sumida T, Kawaguchi Y, Ihn H, Tanaka S, Asano Y, Motegi S, Kuwana M, Endo H, Takehara K.	Safety and tolerability of bosentan for digital ulcers in Japanese patients with systemic sclerosis: Prospective, multicenter, open-label study	Journal of Dermatology	44	13-17	2017

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 28 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	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	(18)F-FDG and (18)F-NaF PET/CT demonstrate coupling of inflammation and accelerated bone turnover in rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol	26	180-7	2016

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 28 年度）

研究分担者氏名： 大野 滋

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

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 28 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	Yamada Y, <u>Ogasawara M</u> , Gorai M, Matsuki Y, Murayama G, Sugisaki N, Nemoto T, Ando S, Minowa K, Nakano S, Kon T, Tada K, Matsushita M, Yamaji K, Tamura N, Takasaki Y.	The synovial grade corresponding to clinically involved joints and a feasible ultrasound-adjusted simple disease activity index for monitoring rheumatoid arthritis.	Mod Rheumatol.	26	1-6	2016
2	Ikeda K, Narita A, <u>Ogasawara M</u> , 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
3	Minowa K, <u>Ogasawara M</u> , Murayama G, Gorai M, Yamada Y, Nemoto T, Matsuki Y, Sugisaki N, Ando S, Kon T, Tada K, Matsushita M, Yamaji K, Tamura N, Takasaki Y.	Minowa K, Ogasawara M, Murayama G, Gorai M, Yamada Y, Nemoto T, Matsuki Y, Sugisaki N, Ando S, Kon T, Tada K, Matsushita M, Yamaji K, Tamura N, Takasaki Y.	Mod Rheumatol.	26(2)	188-93	2016

## 研究成果の刊行に関する一覧表（平成 28 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	Kojima M, Nakayama T, Kawahito Y, <u>Kaneko Y</u> , 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.	26(2)	175-9	2016
2	<u>Kaneko Y</u> , 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).	Ann Rheum Dis.	75(11)	1917-23	2016
3	Akiyama M, <u>Kaneko Y</u> , Kondo H, Takeuchi T.	Comparison of the clinical effectiveness of tumour necrosis factor inhibitors and abatacept after insufficient response to tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis.	Clin Rheumatol.	35(11)	2829-34	2016
4	Akiyama M, <u>Kaneko Y</u> , Yamaoka K, Kondo H, Takeuchi T.	Association of disease activity with acute exacerbation of interstitial lung disease during tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective, case-control study.	Rheumatol Int.	36(6)	881-9	2016
5	Kikuchi J, <u>Kaneko Y</u> , Kasahara H, Emoto K, Kubo A, Okamoto S,	Methotrexate-associated Intravascular Large B-cell Lymphoma in a Patient with	Intern Med.	55(12)	1661-5	2016

	Takeuchi T.	Rheumatoid Arthritis.				
6	Hasegawa T, Kaneko Y, Izumi K, Takeuchi T.	Efficacy of denosumab combined with bDMARDs on radiographic progression in rheumatoid arthritis.	Joint Bone Spine		in press	2016
7	Murota A, Kaneko Y, Yamaoka K, Takeuchi T.	Safety of Biologic Agents in Elderly Patients with Rheumatoid Arthritis.	J Rheumatol.	43(11)	1984-88	2016

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 28 年度）

研究分担者氏名： 川 上 純

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Kawashiri SY, Nishino A, Shimizu T, Umeda M, Fukui S, Nakashima Y, Suzuki T, Koga T, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Aoyagi K, Kawakami A.	Ultrasound disease activity of bilateral wrist and finger joints at three months reflects the clinical response at six months of patients with rheumatoid arthritis treated with biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs.	Modern Rheumatology.	1	1-5	2016
2	Nakashima Y, Tamai M, Kita J, Michitsuji T, Shimizu T, Fukui S, Umeda M, Nishino A, Suzuki T, Horai Y, Okada A, Nishimura T, Koga T, Kawashiri SY, Iwamoto N, Ichinose K, Hirai Y, Arima K, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Takao S, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A.	Magnetic Resonance Imaging Bone Edema at Enrollment Predicts Rapid Radiographic Progression in Patients with Early RA: Results from the Nagasaki University Early Arthritis Cohort.	J Rheumatol.	43(7)	1278-84	2016
3	Nishino A, Kawashiri SY, Shimizu T, Umeda M, Fukui S, Koga T, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Nagata Y, Maeda T, Aoyagi K, Kawakami A.	Assessment of both articular synovitis and tenosynovitis by ultrasound is useful for evaluations of hand dysfunction in early rheumatoid arthritis patients.	Modern Rheumatology.	15	1-4	2016

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 28 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	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	Mod Rheumatol	26(2)	175-9	2016
2	Sugiyama N, Kawahito Y, Fujii T, Atsumi T, Murata T, Morishima Y, Fukuma Y.	Treatment Patterns, Direct Cost of Biologics, and Direct Medical Costs for Rheumatoid Arthritis Patients: A Real-World Analysis of Nationwide Japanese Claims Data.	Clin Ther 2016	38(6)	1359-1375	2016

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 28 年度）

研究分担者氏名： 川 人 豊

書籍



	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
			書籍名	出版地	ページ
1	川人 豊	関節リウマチ update 関節リウマチ診療ガイドライン		診断と治療社	2016
			日本臨床 74 (6)	東京	939-943
2	川人 豊	従来型抗リウマチ薬の使い方		文光堂	2016
			Medical Practice 33 (10)	東京	1597-1602
3	川人 豊	Treat to Target の考え方と実地 診療における活用	(編集委員) 今井靖、 鈴木則宏、鈴木亮、穂 苅量太 (編集協力) 竹内勤	診断と治療社	2016
			診断と治療 104 (12)	東京	1537-1541
4	川人 豊	ステロイドと csDMARD の上手な使 い方とピットホール	久保俊一、西田圭一 郎、小田良	文光堂	2016
			知っておくべき！整 形外科医の関節リウ マチ .ABC.	東京	110-115
5	川人 豊	抗リウマチ薬	上阪等、渥美達也、 亀田秀人、中島裕史、 藤本学、山口正雄	診断と治療社	2016
			膠原病・リウマチ・ アレルギー研修ノー ト	東京	247-249
6	妹尾高宏、川人 豊	ステロイドと NSAIDs の使用およ び注意点	金城光代	日本医事新報社	2016
			jmed44 外来で診る リウマチ・膠原病 Q&A	東京	89-93

### 研究成果の刊行に関する一覧表 (平成 28 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	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	26(2) doi:10.3109/14397595.2015.1069474	175-179	2016
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, Solomon D.	Dr. Yoshida, et al reply.	J Rheumatol	43(6) doi:10.3899/jrheum.160194	1253	2016
4	岸本暢将	リウマチ性疾患の分類基準と治療 ガイドライン：エキスパートにお ける必要性とその使い方 / 関節リ ウマチ	炎症と免疫	vol.24 No.3	28-36	2016
5	岸本暢将	関節リウマチの新しい診断基準、 新しい薬	レジデントノート増 刊	vol.18 No.8	298-303	2016

### 研究成果の刊行に関する一覧表 (平成 28 年度)

研究分担者氏名： 岸 本 暢 将

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	岸本暢将	高齢発症の関節リウマチ	土屋弘之 / 紺野慎一 / 田中康仁 / 田中栄 / 松 田秀一	医学書院	2016
			今日の整形外科治療 指針 (第 7 版)	東京	157-158

2	岸本暢将	悪性関節リウマチ	土屋弘之/紺野慎一/ 田中康仁/田中栄/松 田秀一	医学書院	2016
			今日の整形外科治療 指針(第7版)	東京	158-159

研究成果の刊行に関する一覧表(平成28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, Funahashi K, Asai S, Terabe K, Kaneko A, Hirano Y, Hayashi M, Miyake H, Oguchi T, Takagi H, Kanayama Y, Yabe Y, Watanabe T, Fujibayashi T, Shioura T, Ito T, Yoshioka Y, Ishikawa H, Asai N, Takemoto T, Kojima M, Ishiguro N.	Improved safety of biologic therapy for rheumatoid arthritis over the 8-year period since implementation in Japan: long-term results from a multicenter observational cohort study.	Clinical Rheumatology	35(4)	863-871	2016
2	小嶋俊久	特集プライマリケア医もできる！ 関節リウマチ診療<関節リウマチ 治療各論-エビデンスも踏まえて >進歩した薬物療法下における手 術治療のタイミング：四肢関節か ら頸椎病変も含めて	南江堂 臨床雑誌「内科」	第117巻 第5号	1177-1181	2016
3	小嶋俊久	高齢者RAにおいては、治療が困 難であることと早期の関節破壊と いう前提をまず認識することが大 事です。	メディカルレビュー 社 Locomotive Pain Frontier	第5巻第1号 (通巻第9号)	8	2016
4	Komatsu D, Ikeuchi K, Kojima T, Takegami Y, Amano T, Tsuboi M, Ishiguro N, Hasegawa Y.	Laterality of radiographic osteoarthritis of the knee.	Laterality	27	1-14	2016
5	Hattori Y, Kojima T, Kaneko A, Kida D, Hirano Y, Fujibayashi T, Terabe K, Yabe Y, Miyake H, Kato T, Takagi H, Hayashi M, Ito T, Kanayama Y, Oguchi T, Takahashi N, Ishikawa H, Funahashi K, Ishiguro N.	Longterm Retention Rate and Risk Factors for Adalimumab Discontinuation Due To Efficacy and Safety in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis: An Observational Cohort Study.	The Journal of Rheumatology	43(8)	1475-1479	2016
6	Terabe K, Takahashi N, Takemoto T, Knudson W, Ishiguro N, Kojima T.	Simvastatin inhibits CD44 fragmentation in chondrocytes.	Archives of Biochemistry and Biophysics	604	1-10	2016
7	Komatsu D, Hasegawa Y, Kojima T, Seki T, Ikeuchi K, Takegami Y, Amano T, Higuchi Y, Kasai T, Ishiguro N.	Validity of radiographic assessment of the knee joint space using automatic image analysis.	Modern Rheumatology	26(5)	761-766	2016
8	小嶋俊久	特集 ×クイズで学んじょう！ こんなに変わった関節リウマチ最 新知識5「薬物治療の ×クイズ 5」	メディカ出版 整形外科看護	第21巻9号 (通巻267号)	28-32	2016
9	Komatsu D, Hasegawa Y, Kojima T, Seki T, Higuchi Y, Ishiguro N	Absence of a relationship between joint space narrowing and osteophyte formation in early knee osteoarthritis among Japanese community-dwelling elderly individuals: A cross-sectional study.	Modern Rheumatology	14	1-8	2016

研究成果の刊行に関する一覧表(平成28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	Kojima M, Nakayama T, Otani T, Hasegawa M, Kawahito Y, Kaneko Y, Kishimoto M, Hirata S, Seto Y, Endo H, Ito H, Kojima T, Nishida K, Matsushita I, Tsutani K, Igarashi A, Kamatani N, Miyasaka N, Yamanaka H.	Integrating patients' perceptions into clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis in Japan.	Mod Rheumatol.	Published online		2017
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.	26	175-9	2016

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 28 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	Hirano F, Yokoyama W, Yamazaki H, Amano K, Kawakami A, Hayashi T, Tamuta N, Yasuda S, Dobashi H, Fujii T, Ito S, Kaneko Y, Matsui T, Okuda Y, Saito K, Suzuki F, Yoshimi R, Sakai R, Koike R, Kohsaka H, Miyasaka N, Harigai M, T2T Epidemiological Study Group.	Achieving simplified disease activity index remission in patients with active rheumatoid arthritis is associated with subsequent good functional and structural outcomes in a real-world clinical setting under a treat-to-target strategy.	Mod Rheumatol.	Epub ahead of print		2016
2	Sakai R, Hirano F, Kihara M, Yokoyama W, Yamazaki H, Harada S, Nanki T, Koike R, Miyasaka N, Harigai M.	High prevalence of cardiovascular comorbidities in patients with rheumatoid arthritis from a population-based cross-sectional study of a Japanese health insurance database.	Mod Rheumatol.	26	522-8	2016

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 28 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	Fukuda W, Hanyu T, Katayama M, Mizuki S, Okada A, Miyata M, Handa Y, Hayashi M, Koyama Y, Ariei K, Kitaori T, Hagiwara H, Urushidani Y, Yamasaki T, Ikeno Y, Suzuki T, Omoto A, Sugitani T, Morita S, Inokuma S.	Incidence of hepatitis B virus reactivation in patients with resolved infection on immunosuppressive therapy for rheumatic disease: a multicentre, prospective, observational study in Japan.	Ann Rheum Dis.	2016 Dec 1 [Epub ahead of print]	doi : 10.1136/annrheumdis-2016-209973.	2016

2	Suzuki T, Yoshida R, Okamoto A, Seri Y.	Semi-quantitative evaluation of extra-synovial soft tissue inflammation in the shoulders of patients with polymyalgia rheumatica and elderly-onset rheumatoid arthritis by power Doppler ultrasound	Biomed Research International	in press
---	---	---	-------------------------------	----------

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 28 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	Kojima M, Nakayama T, Otani T, Hasegawa M, Kawahito Y, Kaneko Y, Kishimoto M, Hirata S, Seto Y, Endo H, Ito H, Kojima T, Nishida K, Matsushita I, Tsutani K, Igarashi A, Kamatani N, Miyasaka N, Yamanaka H.	Integrating patients' perceptions into clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis in Japan.	Mod Rheumatol.	Jan 25	1-6	2017
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.	26(2)	175-9	2016

研究成果の刊行に関する一覧表（平成 28 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	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 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	26(2)	175-179	2016
2	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	26(1)	57-61	2016
3	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	26(1)	68-74	2016
4	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	26(1)	9-14	2016
5	Nishida K, Natsumeda M, Nasu Y, Ezawa K.	Dramatic Effect of Tofacitinib on TNF-Inhibitor Resistant	Rheumatology (Sunnyvale)	6	doi:10.4172/2161-1149.1000185	2016

	Synovitis: A Case Report.				
6	Tetsunaga T, Tetsunaga T, Tanaka M, Nishida K, Takei Y, Ozaki T.	Effect of tramadol/acetaminophen on motivation in patients with chronic low back pain.	Pain Res Manag.	2016;2016:7458534. doi: 10.1155/2016/7458534. Epub 2016 Mar 2.	2016
7	Nishida K, Machida T, Horita T, Hashizume K, Nakahara R, Nasu Y, Ohashi H, Saiga K, Ozaki T.	Shortening oblique osteotomy with screw fixation for correction of the lesser metatarsophalangeal joints of rheumatoid forefoot.	Acta Med Okayama	70(6)	477-483
8	Tetsunaga T, Tetsunaga T, Nishida K, Tanaka M, Sugimoto Y, Takigawa T, Takei Y, Ozaki T.	Denosumab and alendronate treatment in patients with back pain due to fresh osteoporotic vertebral fractures.	J Orthop Sci.		in press
9	Nishida K, Hashizume K, Ozawa M, Takeshita A, Kaneda D, Nakahara R, Nasu Y, Shimamura Y, Inoue H, Ozaki T.	Results of total elbow arthroplasty with cementless implantation of alumina ceramic elbow prosthesis for patients with rheumatoid arthritis	Acta Med Okayama		in press
10	西田圭一郎.	リウマチ上肢の外科的治療の update. 特集 関節リウマチ update.	日本臨牀	74(6)	981-985
11	堀田昌宏, 西田圭一郎	関節リウマチ頸椎病変の画像評価.	リウマチ科	55(3)	323-329
12	宮澤慎一, 西田圭一郎	変形性関節症. 骨・関節・カルシウム代謝疾患. 2.免疫・炎症・アレルギーおよび骨・関節の病気とくすり.	病気とくすり 2016 基礎と実践 Expert's Guide. 薬局増刊号	67(4)	314-323

### 研究成果の刊行に関する一覧表 (平成 28 年度)

研究分担者氏名: 西田圭一郎

#### 書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
1 西田圭一郎	手根管症候群. 第6章 膠原病・リウマチ・アレルギー疾患を診察する, A. 膠原病・リウマチ, 7 神経血管障害.	永井良三 監修, 上阪 等他編	診断と治療社	2016
		膠原病・リウマチ・アレルギー研修ノート	東京	411-414
2 西田圭一郎	変形性関節症. V. 老年期, 前期高齢者, 後期高齢者, 超高齢者.	太田博明編	メディカルレビュー社	2016
		女性医療のすべて	東京	146-148
3 西田圭一郎	第二章 関節リウマチの特徴.	伊藤 宣 (著, 監修), 西田圭一郎 (著), 布留守敏 (著)	ミネルヴァ書房	2016
		「流れる」病気、関節リウマチを知る (シリーズ・骨の話). 関節リウマチ	京都	64-91
4 西田圭一郎	コラム. スコットランドのワディントン	伊藤 宣 (著, 監修), 西田圭一郎 (著), 布留守敏 (著)	ミネルヴァ書房	2016
		「流れる」病気、関節リウマチを知る (シリーズ・骨の話). 関節リウマチ	京都	91-93
5 西田圭一郎	第三章 関節リウマチと似た病気	伊藤 宣 (著, 監修), 西田圭一郎 (著), 布留守敏 (著)	ミネルヴァ書房	2016
		「流れる」病気、関節リウマチを知る (シリーズ・骨の話). 関節リウマチ	京都	100-131
6 西田圭一郎	第四章 罹患しやすい関節とその特徴	伊藤 宣 (著, 監修), 西田圭一郎 (著), 布留守敏 (著)	ミネルヴァ書房	2016

		(著)		
		「流れる」病気、関節リウマチを知る(シリーズ・骨の話)、関節リウマチ	京都	134-173
7	西田圭一郎	コラム. 内科と外科の相違.	ミネルヴァ書房	2016
		「流れる」病気、関節リウマチを知る(シリーズ・骨の話)、関節リウマチ	京都	170-172
8	西田圭一郎	コラム. アメリカの医療状況	ミネルヴァ書房	2016
		「流れる」病気、関節リウマチを知る(シリーズ・骨の話)、関節リウマチ	京都	255-257
9	西田圭一郎	コラム. 上肢人工関節の歴史と種類	ミネルヴァ書房	2016
		「流れる」病気、関節リウマチを知る(シリーズ・骨の話)、関節リウマチ	京都	332-335
10	西田圭一郎	コラム. 終章 エディンバラ再訪、リウマチはどこから来たのか	ミネルヴァ書房	2016
		「流れる」病気、関節リウマチを知る(シリーズ・骨の話)、関節リウマチ	京都	339-343
11	西田圭一郎	5. 画像所見の見方とピットフォール. 7) 治療方針決定までのプロセス. 第1章. 知っておくべき診断と評価のエッセンス.	久保俊一, 西田圭一郎, 小田良 編	文光堂
		知っておくべき 整形外科医の関節リウマチ診療ABC	東京	2016 90-93
12	西田圭一郎	分子標的型DMARD. 第2章. 知っておくべき薬物治療のエッセンス.	久保俊一, 西田圭一郎, 小田良 編	文光堂
		知っておくべき 整形外科医の関節リウマチ診療ABC	東京	2016 116-117
13	西田圭一郎	私のヒヤリハット. 生物学的製剤導入時のスクリーニング.	久保俊一, 西田圭一郎, 小田良 編	文光堂
		知っておくべき 整形外科医の関節リウマチ診療ABC	東京	2016 108
14	那須義久, 西田圭一郎	3. 診察方法. 2) 身につけたい部位別身体所見の取り方 (1) 上肢. 第1章. 知っておくべき診断と評価のエッセンス.	久保俊一, 西田圭一郎, 小田良 編	文光堂
		知っておくべき 整形外科医の関節リウマチ診療ABC	東京	2016 38-43
15	那須義久, 西田圭一郎	5. 画像所見の見方とピットフォール. 6) 疾患活動性の評価(DAS, SDAI, CDAI, ACR, VAS). 第1章. 知っておくべき診断と評価のエッセンス.	久保俊一, 西田圭一郎, 小田良 編	文光堂
		知っておくべき 整形外科医の関節リウマチ診療ABC	東京	2016 84-89
16	鉄永倫子, 西田圭一郎	3. リウマチ患者の痛みの管理. 1) RAの痛みの考え方と評価法. 第2章. 知っておくべき薬物治療のエッセンス.	久保俊一, 西田圭一郎, 小田良 編	文光堂
		知っておくべき 整形外科医の関節リウマチ診療ABC	東京	2016 146-152
17	鉄永智紀, 西田圭一郎	3. リウマチ患者の痛みの管理. 2) 痛みの治療薬と使い方のコツ. 第2章. 知っておくべき薬物治療のエッセンス.	久保俊一, 西田圭一郎, 小田良 編	文光堂
		知っておくべき 整形外科医の関節リウマチ診療ABC	東京	2016 153-157

18	橋詰謙三, 西田圭一郎	1. 最新の外科的治療-身体部位別の手術適応と手術のバリエーション. 1) 上肢の手術 (1) 肩関節・肘関節. 第3章. 知っておくべき外科的治療・リハビリテーションのエッセンス.	久保俊一, 西田圭一郎, 小田良 編	文光堂	2016
			知っておくべき 整形外科医の関節リウマチ診療 ABC	東京	160-164
19	町田崇博, 西田圭一郎	1. 最新の外科的治療-身体部位別の手術適応と手術のバリエーション. 1) 上肢の手術 (2) 手関節. 第3章. 知っておくべき外科的治療・リハビリテーションのエッセンス.	久保俊一, 西田圭一郎, 小田良 編	文光堂	2016
			知っておくべき 整形外科医の関節リウマチ診療 ABC	東京	165-170
20	原田遼三, 西田圭一郎	1. 最新の外科的治療-身体部位別の手術適応と手術のバリエーション. 1) 上肢の手術 (2) 手指. 第3章. 知っておくべき外科的治療・リハビリテーションのエッセンス.	久保俊一, 西田圭一郎, 小田良 編	文光堂	2016
			知っておくべき 整形外科医の関節リウマチ診療 ABC	東京	171-175

### 研究成果の刊行に関する一覧表 (平成 28 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, 田中良哉	Multi-biomarker disease activity (MBDA) score による関節リウマチの活動性評価	日本臨床免疫学会誌	39 巻 1 号	37-41	2016
2	平田信太郎, 田中良哉	【関節リウマチ update-基礎・臨床の最新情報-】 関節リウマチ画像診断と評価 関節リウマチの新しい評価法 MBDA スコアによる RA の活動性評価	日本臨床	74 巻 6 号	931-937	2016
3	平田信太郎, 田中宏明, 中野和久, 田中良哉	Rheumatology Q&A 画像が明かす診断と治療のポイント (第 11 回) 鑑別すべき肺疾患について	Rheumatology Clinical Research	5 巻 1 号	63-68	2016
4	平田信太郎, 田中良哉	【関節リウマチ診療における新たな課題】 バイオフリー寛解・ドラッグフリー寛解の現状	リウマチ科	55 巻 5 号	488-495	2016
5	Hirata S, Li W, Kubo S, Fukuyo S, Mizuno Y, Hanami K, Sawamukai N, Yamaoka K, Saito K, Defranoux NA, Tanaka Y.	Association of the multi-biomarker disease activity score with joint destruction in patients with rheumatoid arthritis receiving tumor necrosis factor-alpha inhibitor treatment in clinical practice.	Mod Rheumatol.		in press	

### 研究成果の刊行に関する一覧表 (平成 28 年度)

研究分担者氏名: 松井利浩

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Hirata A, Suenaga Y, Miyamura T, Matsui T, Tohma S, Suematsu E, Ohnaka K, Takayanagi R.	Effect of early treatment on physical function in daily management of rheumatoid arthritis: a 5-year longitudinal study of rheumatoid arthritis patients in the National Database of Rheumatic Diseases in Japan.	Int J Rheum Dis.		in press	

### 研究成果の刊行に関する一覧表 (平成 28 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	Matsushita I, Motomura H, Seki E, Kimura T.	Radiographic changes and factors associated with subsequent progression of damage in weight-bearing joints of patients with rheumatoid arthritis under TNF-blocking	Mod Rheumatol.	26	1-6. [Epub ahead of print]	2016

	therapies-three-year observational study.					
2	Ikeda K, Narita A, Ogasawara M, Ohno S, Kawahito Y, Kawakami A, Ito H, <u>Matsushita I</u> , 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
3	Kojima M, Nakayama T, Kawahito Y, Kaneko Y, Kishimoto M, Hirata S, Seto Y, Endo H, Ito H, Kojima T, Nishida K, <u>Matsushita I</u> , 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.	26(2)	175-179	2016
4	<u>松下 功</u>	RA 早期診断のための画像診断の重要性 - 関節エコー	MB Orthop.	29	35-41	2016
5	<u>松下 功</u>	関節リウマチの股関節・膝関節病変	リウマチ科	56	562-568	2016
6	<u>松下 功</u>	こんなに変わった関節リウマチ最新知識 治療の考え方	整形外科看護	21(9)	22-27	2016