

平 29 年 度 委 託 研 究 開 発 成 果 報 告 書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 免疫アレルギー疾患等実用化研究事業
(免疫アレルギー疾患実用化研究分野)
(英語) Practical Research Project for Allergic Diseases and Immunology
(Research on Allergic Diseases and Immunology)
- 研究開発課題名： (日本語) 日本における関節リウマチ患者の現状と問題点を全国的に継続的に
明らかにするための共同臨床研究
(英語) Nationwide collaborative clinical research to clarify the current situation
and issues of rheumatoid arthritis patients in Japan continuously.
- 研究開発担当者 (日本語) 独立行政法人国立病院機構相模原病院 臨床研究センター
リウマチ性疾患研究部 部長 當間重人
- 所属 役職 氏名： (英語) Department of Rheumatology Clinical Research Center for Allergy and
Rheumatology, NHO Sagamihara National Hospital. Director,
Shigeto Tohma
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) NinJa (National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)の
構築とデータの継続的蓄積に係るデータ収集システムの改良
- 開発課題名： (英語) Improvement of data collection system relating to construction of NinJa
(National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan) and
continuous accumulation of data.
- 研究開発分担者 (日本語) 独立行政法人国立病院機構相模原病院 臨床研究センター
リウマチ性疾患研究部 部長 當間重人
- 所属 役職 氏名： (英語) Department of Rheumatology Clinical Research Center for Allergy and
Rheumatology, NHO Sagamihara National Hospital. Director,
Shigeto Tohma

- 分担研究 (日本語) 関節リウマチ患者における新規悪性疾患合併発病に関する検討
開発課題名 : (英語) Study on the incidence of new malignant disease combined in rheumatoid arthritis patients
- 研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構相模原病院 リウマチ科医長 橋本 篤
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Rheumatology NHO Sagamihara National Hospital. Head physician. Atsushi Hashimoto
- 分担研究 (日本語) 関節リウマチ患者における疾患活動性と BMI の関連に関する検討
開発課題名 : (英語) Study on relationship between disease activity and BMI in patients with rheumatoid arthritis.
- 研究開発分担者 (日本語) 東京医科歯科大学大学院 生涯免疫難病学講座 准教授 松井利浩
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Lifetime Clinical Immunology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University. Associate Professor. Toshihiro Matsui
- 分担研究 (日本語) 関節リウマチにおける種々の病態に関わる遺伝因子の探索
開発課題名 : (英語) Search for genetic factors related to various pathologies in rheumatoid arthritis.
- 研究開発分担者 (日本語) 国立大学法人筑波大学医学医療系 分子遺伝疫学研究室 准教授 古川 宏
所属 役職 氏名 : (英語) Molecular and Genetic Epidemiology Laboratory Faculty of Medicine, University of Tsukuba associate professor Hiroshi Furukawa
- 分担研究 (日本語) 関節リウマチ患者における種々の指標や評価に及ぼす手術治療の効果に関する検討
開発課題名 : (英語) Study on the effect of surgical treatment on various indices and evaluation in rheumatoid arthritis patients.
- 研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構相模原病院 整形外科医長 岩澤三康
所属 役職 氏名 : (英語) Department of Orthopedic Surgery NHO Sagamihara National Hospital. Head physician. Mitsuyasu Iwasawa
- 分担研究 (日本語) 関節リウマチ患者における種々の評価法に及ぼす各因子の影響に関する検討
開発課題名 : (英語) Study on the influence of each factor on various evaluation methods in rheumatoid arthritis patients.
- 研究開発分担者 (日本語) 東京都立多摩総合医療センター リウマチ膠原病科 部長 杉井章二
所属 役職 氏名 : (英語) Tokyo Metropolitan Tama Medical Center. Chief of Department of Rheumatic Diseases. Shoji Sugii
- 分担研究 (日本語) ロコモティブシンドロームとしてみた関節リウマチ
開発課題名 : (英語) Study to analyze rheumatoid arthritis from the perspective of locomotive syndrome.

研究開発分担者 (日本語) 東京大学医学部附属病院 整形外科・脊椎外科 講師 廣瀬 旬
 所属 役職 氏名 : (英語) Department of Orthopedic Surgery, The University of Tokyo Hospital
 Lecturer. Jun Hirose

分担研究 (日本語) 関節リウマチ患者の死因分析
 開発課題名 : (英語) Analysis of cause of death in patients with rheumatoid arthritis.
 研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構名古屋医療センター 整形外科医長 金子敦史
 所属 役職 氏名 : (英語) Department of Orthopedic Surgery and Rheumatology NHO Nagoya
 Medical Center. Physician-in-Chief of Orthopedic
 Surgery. Atsushi Kaneko

分担研究 (日本語) 関節リウマチ患者における生物学的製剤 (Bio) 使用の現状 (とくに中断理由)
 についての検討
 開発課題名 : (英語) Study on the current state of use of biological products (Bio) in patients
 with rheumatoid arthritis (in particular, reasons for discontinuation).
 研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構大阪南医療センター臨床研究部 部長 佐伯行彦
 所属 役職 氏名 : (英語) Department of Clinical Research, NHO Osaka-Minami Medical Center.
 Director. Yukihiro Saeki

分担研究 (日本語) 関節リウマチ患者の結核罹患率の推移に関する解析
 開発課題名 : (英語) Analysis on the trend of tuberculosis morbidity rate in patients with
 rheumatoid arthritis.
 研究開発分担者 (日本語) 一般財団法人 倉敷成人病センター 副院長・リウマチ膠原病センター長
 吉永泰彦
 所属 役職 氏名 : (英語) Kurashiki Medical Center Assistant Director and Director of Rheumatic
 Disease Center. Yasuhiko Yoshinaga

分担研究 (日本語) 抗リウマチ薬費用と疾患活動性からみた費用対効果分析
 開発課題名 : (英語) Cost-effectiveness analysis based on anti-rheumatic drug cost and
 disease activity.
 研究開発分担者 (日本語) 独立行政法人国立病院機構別府医療センター リウマチ・膠原病内科
 リウマチ科部長 末永康夫
 所属 役職 氏名 : (英語) Department of Rheumatology NHO Beppu Medical Center.
 Medical Director. Yasuo Suenaga

分担研究 (日本語) 関節リウマチ関連整形外科手術頻度の推移に関する研究
 開発課題名 : (英語) Research on the transition of frequency of orthopedic surgery related to
 rheumatoid arthritis.
 研究開発分担者 (日本語) 税所幸一郎
 所属 役職 氏名 : (英語) NHO Miyakonojo Medical Center. Vice president. Koichiro Saisho

II. 成果の概要（総括研究報告）

- ・ 研究開発代表者による報告の場合

総括研究報告（和文）

- 1) 2002年度から構築されているRAデータベース（NinJa : National Database of rheumatic diseases by iR-net in Japan）の登録患者数は年々増加し、2015年度も15000人を超えていた。これは日本におけるRA患者の約2%の情報が収集できたことを示す。そしてRA疾患活動性や身体機能を横断的に解析すると、経年的に改善していることが確認された。
- 2) RA患者における新規悪性疾患の標準化罹患比（SIR）は、全悪性疾患ではほぼ1、悪性リンパ腫は6.5と有意に上昇していた。
- 3) RA患者のうち、低BMI者は疾患活動性がより高く、身体機能がより低下していることから治療抵抗性が示唆されていた。この仮説を検証する目的で、2012年度登録患者で罹病歴1年未満登録患者を抽出し、さらに低BMIと非低BMIのコホートに群分けし3年間の追跡解析（CDAI、mHAQ）を行った。2012年度において低BMI群は非低BMI群と比較してmHAQスコアが高値であったが、3年後には両群に有意な差異は消失していた。CDAIに関しては、追跡2年後においてのみ、低BMI群の疾患活動性が有意に高値であったが、両群を比較すると常に低BMI群のCDAI、mHAQのスコアが高い傾向にあった。
- 4) 肺非結核性抗酸菌（NTM）症はRAにしばしば合併する。HLAアレルの網羅的探索の結果、肺NTM症合併RAでは、*HLA-DRB1*15:01*が多い（ $P=0.0573$, OR2.84）傾向が認められた。
- 5) NinJa 2013を用いて、RA手術間の術前患者背景および状態の比較検討を行った。手指手術を受ける患者群は、年齢・発症年齢が若く、罹患年数が短期間であり、人工関節の既往が少なく、身体機能の低下が軽度ある傾向が見られた。
- 6) NinJaを用い、実臨床において極めて簡便かつ有用な総合的疾患活動性指標（RAPID3）の有用性を検証した。RAPID3は評価に要する時間が極めて短いだけでなく、DAS28/CDAI/SDAIと要項な相関性を示した。
- 7) RA患者におけるロコモ25スコアを収集し、一般人口に比して早期よりロコモティブシンドロームを発症している実態を明らかにした。また、NinJaを利用して既存のRA疾患活動性あるいはQOL指標であるDAS28、SDAI/CDAI、HAQ、HADS、EQ5Dとロコモ25スコア及びロコモ度が強く相関することを明らかにした。
- 8) NinJaで把握できた死亡症例の平均死亡年齢は2015年度においても改善していた。RA患者の生命予後が改善していると考えられた。2015年度解析結果として特筆すべきことは、最多の死亡原因が肺炎をはじめとする感染症から悪性疾患に変わったことである。
- 9) 強力な抗リウマチ薬であるTNF阻害薬の治療効果を減弱させる可能性がある遺伝子変異を見出した。
- 10) 生物学的製剤導入による結核発症リスクが懸念されていたが、日本においてリスクの上昇はなく、むしろ低下傾向にあることが示されている。
 - 11) RA治療効果の改善に伴うように、RA患者一人当たりの抗リウマチ薬費用は、3万円（2002年度）から49万円（2015年度）と著増している。
 - 12) RA関連手術頻度は経年的に減少しており、特に人工関節置換術の減少が目立っている。他方、小関節（手指足趾）手術が増加傾向にある。

総括研究報告（英文）

- 1) The number of registered patients in the RA database (NinJa: National Database of rheumatic diseases by iR-net in Japan) constructed since 2002 has been increasing year by year, exceeding 15,000 in fiscal 2015. This shows that about 2% of the information of RA patients in Japan could be collected, then cross-sectional analysis of RA disease activity and physical function confirmed that it improved over the years.
- 2) The standardized incidence ratio (SIR) of primary malignant disease in RA patients was almost 1 in all malignant diseases and 6.5 in malignant lymphoma.
- 3) Among RA patients, low BMI subjects were suggested to be refractory because of higher disease activity and lower body function. For the purpose of verifying this hypothesis, registered subjects with a history of morbidity of less than 1 year in 2012 were enrolled, grouped into two cohorts with low BMI and non-low BMI, followed by 3 years of follow-up analysis (CDAI, mHAQ). The mHAQ score of the low BMI group was higher than that of the non-low BMI group in 2012, but after 3 years the significant difference disappeared between two groups. Regarding CDAI, the disease activity of the low BMI group was significantly higher only point of 2 years after enroll, but when comparing both groups, the scores of CDAI and mHAQ of the low BMI group tended to be always high.
- 4) Pulmonary nontuberculous mycobacterium (NTM) disease often develop with RA. As a result of comprehensive search of HLA allele, there was a tendency that *HLA-DRB 1 * 15: 01* was abundant (P = 0.0573, OR 2.84) in RA with pulmonary NTM syndrome.
- 5) NinJa 2013 was used to investigate pre-surgical status of RA patients among the different surgical groups. The patients who undergo finger surgery are suggested to be relatively young, have less physical function deterioration compared with other surgery groups.
- 6) NinJa was used to verify the usefulness of the comprehensive disease activity index (RAPID 3) which is extremely simple and useful in actual clinical practice. In addition to the extremely short time required for evaluation, RAPID 3 showed important correlation with DAS 28 / CDAI / SDAI.
- 7) We collected the LOCOMO 25 scores in RA patients and revealed the actual condition of occurrence of LOCOMOTIVE SYNDROME compared to the general population at an early stage. Also, using NinJa, we clarified that the existing RA disease activity or QOL indicators DAS 28, SDAI / CDAI, HAQ, HADS, EQ 5 D strongly correlate with Locomo 25 score and locomotion degree.
- 8) The average age of death cases that could be gotten information by NinJa was improved even in 2015. It seemed that the life prognosis of patients with RA improved. What is noteworthy as a result of the 2015 analysis is that the most cause of death has been changed from infectious diseases such as pneumonia to malignant diseases.
- 9) We found gene mutations that may attenuate the therapeutic effect of TNF inhibitors, which are potent anti-rheumatic drugs.
- 10) Although there was concern about the risk of developing tuberculosis due to the introduction of biological products, it has been shown that there is no increase in risk in Japan, rather it is on a downward trend.
- 11) The anti-rheumatic drug cost per RA patient has increased significantly from 3 million yen (2002) to 490,000 yen (2015) with improving treatment effect.

12) The frequency of RA-related surgery has declined with the passage of time, and in particular, the reduction of artificial joint replacement surgery is remarkable. On the other hand, small joint (fingers) surgery is increasing.

活動総括概要（和文）

関節リウマチ（RA）は多発性関節炎により関節破壊・変形・疼痛・機能障害を惹起しうる原因不明の疾患であり、日本には約 70 万人の患者がいると推計されている。原因は不明のままながら、病態の解明結果に基づく新規治療薬の登場は、著しい治療効果をもたらしていると言える。しかしながら、治療効果不十分症例・薬剤関連有害事象・関節外合併症・高額薬剤費用などの諸問題が残っていることも事実である。本研究は、日本における RA 患者の現状と問題点を明らかにしていくことを目的としている。3 年間の研究期間に、以下に示す解析結果が得られた。

1) 2002 年度から構築されている RA データベース（NinJa : National Database of rheumatic diseases by iR-net in Japan）の登録患者数は年々増加し、2014 年度以降は 15000 人を超えている。これは日本における RA 患者の約 2% の情報が収集できたことを示す。そして RA 疾患活動性や身体機能を横断的に解析すると、経年的に改善していることが確認された。

2) 種々の新しい抗リウマチ薬が導入される中、腫瘍免疫への影響も懸念事項ではあるが、悪性疾患のリスク増加は観測されていない。しかしながら、悪性リンパ腫の標準化罹患比は 4-6.5 と有意に高い状況が続いている。

3) 低 BMI 患者は、疾患活動性がより高く、治療抵抗性が示す傾向がある。

4) RA 患者に合併する間質性肺炎/薬剤性有害事象/肺非結核性抗酸菌症に関連する HLA アリルを探索し、有意な、あるいは傾向ある遺伝子アリルを同定した。

5) 種々の RA 関連手術介入の疾患活動性への影響あるいは術前の特徴を解析した。

6) NinJa を用い、実臨床において極めて簡便なスコアリング法と思われる総合的疾患活動性指標（RAPID3）、身体機能評価指標（MDHAQ）を検証し、その有用性を確認した。

7) ロコモティブシンドロームで用いられる「ロコモ 25」スコアは、RA の評価法としても優れていることを検証した。

8) NinJa で把握できた死亡症例の平均死亡年齢が年々改善していることから、RA 患者の生命予後が改善していると考えられた。2014 年度までは肺炎をはじめとする感染症が最多の死亡原因であったが、2015 年度に初めて悪性疾患が最多となっていた。

9) 強力な治療薬である TNF 阻害薬の効果を減弱させる要因として、喫煙習慣および遺伝子変異の関与を示唆する結果を得ることができた。

10) 生物学的製剤導入による結核発症リスクが懸念されていたが、日本においてリスクの上昇はなく、むしろ低下傾向にあることが示されている。適切な潜在性結核の診断および治療によるものと思われる。

11) RA 治療効果の改善に伴うように、RA 患者一人当たりの抗リウマチ薬費用は、3 万円（2002 年度）から 49 万円（2015 年度）と著増している。

12) RA 関連手術頻度は経年的に減少しており、特に人工関節置換術の減少が目立っている。他方、小関節（手指足趾）手術が増加傾向にある。

活動総括概要 (英文)

Rheumatoid arthritis (RA) is a disease of unknown cause that can cause joint destruction, deformity, pain, and dysfunction due to polyarthritis, and it is estimated that there are about 700,000 patients in Japan. While the cause remains unknown, it can be said that the development of new therapeutic drugs based on the clarification result of the pathological condition is bringing out remarkable therapeutic effects. However, it is also a fact that various problems such as insufficient treatment effect, drug-related adverse event, extra-articular complication, high-cost drug expenses remain. This study aims to clarify the present condition and problems of RA patients in Japan. The analysis results shown below were obtained during the 3-year research period.

- 1) The number of registered patients in the RA database (NinJa: National Database of rheumatic diseases by iR-net in Japan) constructed since 2002 has been increasing year by year, exceeding 15,000 since 2014. This shows that about 2% of the information of RA patients in Japan could be collected, then cross-sectional analysis of RA disease activity and physical function confirmed that it improved over the years.
- 2) While various new anti-rheumatic drugs are introduced, the influence on tumor immunity is also a matter of concern, but no increased risk of primary malignant diseases has been observed. However, the standardized incidence ratio of malignant lymphoma has remained at 4 to 6.5, which is significantly higher.
- 3) Patients with low BMI tend to have higher disease activity and resistance to treatment.
- 4) We searched for HLA alleles associated with interstitial pneumonia / drug-induced adverse events / pulmonary non-tuberculous mycobacterias associated with RA patients and identified significant or trendy gene alleles.
- 5) The effects of various RA-related surgical interventions on disease activity or preoperative features were analyzed.
- 6) Using NinJa, we verified the comprehensive disease activity index (RAPID 3) and physical function evaluation index (MDHAQ), which seems to be an extremely simple scoring method in practical clinic, and confirmed its usefulness.
- 7) The "LOCOMO 25" score used in LOCOMOTIVE Syndrome was verified to be excellent as an evaluation method of RA.
- 8) Since the average death age of death cases that can be gotten information by NinJa has improved year by year, the life prognosis of RA patients is thought to improve. Until 2014, infectious diseases including pneumonia were the most frequent cause of death, but malignancy was the most common in 2015 for the first time.
- 9) Results suggesting the involvement of smoking habits and genetic mutations could be obtained as a factor for attenuating the effect of a potent therapeutic agent, TNF inhibitors.
- 10) Although there was concern about the risk of developing tuberculosis due to the introduction of biological products, it has been shown that there is no increase in risk in Japan, rather it is on a downward trend. It seems to be due to appropriate diagnosis and treatment of latent tuberculosis.
- 11) The anti-rheumatic drug cost per RA patient has increased significantly from 3 million yen (2002) to 490,000 yen (2015) as the RA treatment effect improves.

12) The frequency of RA-related surgery has declined with the passage of time, and in particular, the reduction of artificial joint replacement surgery is remarkable. On the other hand, small joint (fingers) surgery is increasing.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 2 件、国際誌 20 件)

(国内誌)

1. 末永康夫 費用対効果分析リウマチ科 2016, 55(5), 507-51
2. 當間重人 関節リウマチと結核 感染と抗菌薬 2017/3/10 Vol.20 No.1 34-38

(国際誌)

1. Terao C, Kawaguchi T, Dieude P, Varga J, Kuwana M, Hudson M, Kawaguchi Y, Matucci-Cerinic M, Ohmura K, Riemekasten G, Kawasaki A, Airo P, Horita T, Oka A, Hachulla E, Yoshifuji H, Caramaschi P, Hunzelmann N, Baron M, Atsumi T, Hassoun P, Torii T, Takahashi M, Tabara Y, Shimizu M, Tochimoto A, Ayuzawa N, Yanagida H, Furukawa H, Tohma S, Hasegawa M, Fujimoto M, Ishikawa O, Yamamoto T, Goto D, Asano Y, Jinnin M, Endo H, Takahashi H, Takehara K, Sato S, Ihn H, Raychaudhuri S, Liao K, Gregersen P, Tsuchiya N, Riccieri V, Melchers I, Valentini G, Cauvet A, Martinez M, Mimori T, Matsuda F, Allanore Y. Transethnic meta-analysis identifies GSDMA and PRDM1 as susceptibility genes to systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar 17. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210645. [Epub ahead of print]
2. Kato E, Sawada T, Tahara K, Hayashi H, Tago M, Mori H, Nishino J, Matsui T, Tohma S. The age at onset of rheumatoid arthritis is increasing in Japan: a nationwide database study. *Int J Rheum Dis*. 2017 Feb 16. doi: 10.1111/1756-185X.12998. [Epub ahead of print]
3. Izumi Y, Akazawa M, Akeda Y, Tohma S, Hirano F, Ideguchi H, Matsumura R, Miyamura T, Mori S, Fukui T, Iwanaga N, Jiuchi Y, Kozuru H, Tsutani H, Saisyo K, Sugiyama T, Suenaga Y, Okada Y, Katayama M, Ichikawa K, Furukawa H, Kawakami K, Oishi K, Migita K. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis: a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Res Ther*. 2017 Jan 25 19(1):15.
4. Oka S, Furukawa H, Shimada K, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Tsuchiya N, Tohma S. Plasma miRNA expression profiles in rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *BMC Musculoskelet Disord*. 2017 Jan 19 18(1):21.
5. Higuchi T, Oka S, Furukawa H, Nakamura M, Komori A, Abiru S, Nagaoka S, Hashimoto S, Naganuma A, Naeshiro N, Yoshizawa K, Shimada M, Nishimura H, Tomizawa M, Kikuchi M, Makita F, Yamashita H, Ario K, Yatsushashi H, Tohma S, Kawasaki A, Ohira H, Tsuchiya N, Migita K. Association of a single nucleotide polymorphism upstream of ICOS with Japanese autoimmune hepatitis type 1. *J Hum Genet*. 2017 Apr 62(4):481-484.
6. Shimada K, Komiya A, Yokogawa N, Nishino J, Sugii S, Tohma S. Impact of the size and number of swollen joints on serum C-reactive protein level and erythrocyte sedimentation rate in

- rheumatoid arthritis: a cross-sectional study in Japan. *Clin Rheumatol.* 2017 Feb 36(2):427-431.
7. Furukawa H, Oka S, Tsuchiya N, Shimada K, Hashimoto A, **Tohma S**, Kawasaki A. The role of common protective alleles HLA-DRB1*13 among systemic autoimmune diseases. *Genes Immun.* 2017 Jan 18(1):1-7.
 8. Elevated soluble CD14-subtype (PRESEPSIN;P-SEP) levels in rheumatoid arthritis (RA) patients with bacterial infection. Tsuji S, Kitatoube A, Kikuchi-Taura A, Oguro E, Shigesaka M, Okita Y, Shimizu T, Nii T, Teshigawara S, Tanaka E, Harada Y, Matsushita M, Hashimoto J, Ohshima S, Takahashi G, Endo S, **Saeki Y**. *Mod Rheumatol.* (in press) 2016 Oct27:1-3.[Epub ahead of print]
 9. Tanaka Y, Yamanaka H, Takeuchi T, Inoue M, Saito K, **Saeki Y**, Lee SJ, Nambu Y. Safety and efficacy of CT-P13 in Japanese patients with rheumatoid arthritis in an extension phase or after switching from infliximab. *Mod Rheumatol.* 2016 Sep 1:1-10. [Epub ahead of print]
 10. Tanaka Y, Mori H, Aoki T, Atsumi T, Kawahito Y, Nakayama H, **Tohma S**, Yamanishi Y, Hasegawa H, Tanimura K, Negoro N, Ueki Y, Kawakami A, Eguchi K, Saito K, Okada Y. Analysis of bone metabolism during early stage and clinical benefits of early intervention with alendronate in patients with systemic rheumatic diseases treated with high-dose glucocorticoid: Early Diagnosis and Treatment of Osteoporosis in Japan (EDITOR-J) study. *J Bone Miner Metab.* 2016 Nov 34(6):646-654. Epub 2015 Aug 26.
 11. Susumu Nishiyama, Jinju Nishino, and Shigeto Toma. Importance of large joint involvement in functional disability of patients of rheumatoid arthritis. *Internal Medicine Review.* September, 2016 Vol 2, No 8 (2016): Vol.2 issue 8,
 12. Teshigawara S, Katada Y, Maeda Y, Yoshimura M, Kudo-Tanaka E, Tsuji S, Harada Y, Matsushita M, Ohshima S, Watanabe K, Kumode T, Hoshida Y, **Saeki Y**. Hemophagocytic lymphohistiocytosis with leukoencephalopathy in a patient with dermatomyositis accompanied with peripheral T-cell lymphoma: a case report. *J Med Case Rep.* 2016 Aug 2;10:212. doi: 10.1186/s13256-016-0986-4
 13. Maeda Y, Kurakawa T, Umemoto E, Motooka D, Ito Y, Gotoh K, Hirota K, Matsushita M, Furuta Y, Narazaki M, Sakaguchi N, Kayama H, Nakamura S, Iida T, **Saeki Y**, Kumanogoh A, Sakaguchi S, Takeda K Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine. *Arthritis Rheumatol.* 68(11):2646-61, 2016
 14. Hachiya Y, Kawasaki A, Oka S, Kondo Y, Ito S, Matsumoto I, Kusaoi M, Amano H, Suda A, Setoguchi K, Nagai T, Shimada K, Sugii S, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Ohno S, Katayama M, Kono H, Hirohata S, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Nagaoka S, **Tohma S**, Furukawa H, Tsuchiya N. Association of HLA-G 3' Untranslated Region Polymorphisms with Systemic Lupus Erythematosus in a Japanese Population: A Case-Control Association Study. *PLoS One.* 2016 Jun 22 11(6):e0158065.
 15. Kawasaki A, Hasebe N, Hidaka M, Hirano F, Sada KE, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Yamagata K, Sumida T, Miyasaka N, **Tohma S**, Ozaki S, Matsuo S, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N. Protective Role of HLA-DRB1*13:02 against Microscopic Polyangiitis and MPO-ANCA-Positive Vasculitides in a Japanese Population: A Case-Control

Study. PLoS One. 2016 May 11(5):e0154393.

16. Ota M, Iwasaki Y, Harada H, Sasaki O, Nagafuchi Y, Nakachi S, Sumitomo S, Shoda H, **Tohma S**, Fujio K, Yamamoto K. Efficacy of intensive immunosuppression in exacerbated rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. Mod Rheumatol. 2016 May4:1-7. [Epub ahead of print]
17. 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. 2016 Apr 29. doi: 10.1111/1756-185X.12877. [Epub ahead of print]
18. Furukawa H, Oka S, Kawasaki A, Shimada K, Sugii S, Matsushita T, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Kobayashi K, Osada A, Ihata A, Kondo Y, Nagai T, Setoguchi K, Okamoto A, Okamoto A, Chiba N, Suematsu E, Kono H, Katayama M, Hirohata S, Sumida T, Migita K, Hasegawa M, Fujimoto M, Sato S, Nagaoka S, Takehara K, **Tohma S**, Tsuchiya N. Human Leukocyte Antigen and Systemic Sclerosis in Japanese: The Sign of the Four Independent Protective Alleles, DRB1*13:02, DRB1*14:06, DQB1*03:01, and DPB1*02:01. PLoS One. 2016 Apr 26(11):e0154255.
19. Oka S, Furukawa H, Shimada K, Sugii S, Hashimoto A, Komiya A, Fukui N, Suda A, Tsunoda S, Ito S, Katayama M, Nakamura T, Saisho K, Sano H, Migita K, Nagaoka S, Tsuchiya N, **Tohma S**. Association of human leukocyte antigen alleles with chronic lung diseases in rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2016 Apr 5 pii: kew025. [Epub ahead of print]
20. Saisho K, Yoshikawa N, Sugata K, Hamada H, **Tohma S**. Prevalence of chronic kidney disease and administration of RA-related drugs in patients with RA: The NinJa 2012 study in Japan. Mod Rheumatol. 2016 May 26(3):331-5.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

(口頭)

1. 関節リウマチにおけるエタネルセプトの投与量別、体重別有効性の検討. 口頭
神田 裕康,金子 敦史,松井 利浩,服部 陽介,来田 大平,西野 仁樹,**當間 重人** 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016/4/21 国内
2. 関節リウマチ患者の非結核性抗酸菌症 (N TM) 合併診断におけるMAC抗体測定の有用性についての検討. 口頭 片山 雅夫,小宮 明子,松井 利浩,岩田 香奈子,大島 至郎,杉山 隆夫,岡本 亨,角田 慎一郎,佐野 統,高樋 康一郎,**當間 重人** 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016/4/22 国内
3. 関節リウマチ患者における患者全般活動性評価 (PGA) と評価者全般活動性評価 (EGA) の乖離に影響を与える因子の検討 (NinJa2014) 口頭 渡邊 秀之,片山 雅夫,宮村 知也,平田 明恵,末永 康夫,末松 栄一,**當間 重人** 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016/4/22 国内
4. NinJa2014 にみる超高齢発症関節リウマチ患者の特徴 口頭 吉澤 滋,吉弘 恭子,沢田 哲治,松井 利浩,**當間 重人** 第60回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016/4/22 国内

5. 内科医と整形外科医では RA 診療が異なるがその結果は？-他施設データベース NinJa2010 と 2014 を用いた同一患者の経年比較-. 口頭 高樋 康一郎,西野 仁樹,中谷 宏幸,井本 一彦,當間 重人 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016/4/22 国内
6. NinJa データからみた関節リウマチ(RA)患者の結核発症 12 年間の推移と生物学的製剤の影響に関する検討. 口頭 吉永 泰彦,相田 哲史,西山 進,宮脇 昌二,岡本 享,當間 重人 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016/4/22 国内
7. NinJa を利用した関節リウマチ患者における高用量MTX使用例の重篤な有害事象の年間発生頻度の検討 (第 4 報). 口頭 金子 敦史,松井 利浩,神田 裕康,服部 陽介,来田 大平,片山 雅夫,西野 仁樹,當間 重人 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016/4/22 国内
8. NinJa を利用した関節リウマチ患者における本邦の c s DMARD s 併用療法の現状 (第 2 報). 口頭 金子 敦史,松井 利浩,神田 裕康,服部 陽介,来田 大平 1,片山 雅夫,西野 仁樹,當間 重人 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016/4/22 国内
9. 関節リウマチの新規評価法(関節指数ベクトル)の提案-N i n J a データベースを用いた観察研究. 口頭 西山 進,相田 哲史,吉永 泰彦,西野 仁樹,當間 重人 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016/4/23 国内
10. NinJa を利用した関節リウマチ患者のロコモ 25 スコアによる運動器機能評価. 口頭 伊沢 直広,松本 卓巳,門野 夕峰,西野 仁樹,田中 栄,當間 重人 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016/4/23 国内
11. MTX 使用率が低い 30 歳代女性 R A 患者の治療の実態 in NinJa 2014. 口頭 松井 利浩,西野 仁樹,當間 重人 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016/4/23 国内
12. 関節リウマチ患者の不安・抑うつについて～NinJa2012-2014 の解析～. 口頭 片山 雅夫,宮村 知也,末松 栄一,末永 康夫,松井 利浩,平野 史倫,角田 慎一郎,税所 幸一郎,當間 重人 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016/4/23 国内
13. 関節リウマチ (R A) の高齢化とその要因における抗 C C P 抗体意義-NinJa database に基づく解析. 口頭 加藤 英里,沢田 哲治,吉澤 滋,太原 恒一郎,林 映,田子 麻由,森 浩章,松井 利浩,西野 仁樹,當間 重人 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016/4/23 国内
14. NinJa による関節リウマチ患者の四肢骨折手術の解析～2014 年度～. 口頭 吉川 教恵,税所 幸一郎,當間 重人,帖佐 悦男,濱田 浩朗 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016/4/23 国内
15. 関節リウマチに合併する間質性肺病変と血漿中 miRNA 発現. ポスター 岡 笑美,古川 宏,島田 浩太,橋本 篤,小宮 明子,土屋 尚之,當間 重人 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016/4/21 国内

(ポスター)

1. 新規評価法 (関節指数ベクトル) を使った関節リウマチの現状分析-NinJa データベースを用いた観察研究. ポスター 西山 進,相田 哲史,吉永 泰彦,西野 仁樹,當間 重人第 60 回日本リウマチ学会総会、学術集会 2016/4/21 国内
2. NinJa における費用および効果の分析年次報告 2014～薬価改定は一定の効果あり～. ポスター 末永 康夫,園本 格士朗,木村 大作,當間 重人 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016/4/21 国内
3. NinJa を利用した関節リウマチ患者の死因分析 (第 11 報). ポスター 金子 敦史,松井 利浩,神田

裕康,服部 陽介,来田 大平,西野 仁樹,片山 雅夫,當間 重人 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016/4/22 国内

4. NinJa2014 を利用した関節リウマチ患者のロコモティブシンドロームに関する問題点について～ロコモ 25 を用いて～. ポスター 金子 敦史,門野 夕峰,松井 利浩,神田 裕康,服部 陽介,来田 大平,片山 雅夫,西野 仁樹,田中 栄,當間 重人 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016/4/22 国内
5. NinJa を利用した RA 患者における非結核性抗酸菌症の有病率、臨床像、危険因子の検討～NinJa2012 から 2014 までの解析～. ポスター 片山 雅夫,平野 史倫,千葉 実行,杉山 隆夫,大島 至郎,高樋 康一郎,岡本 享,末永 康夫,角田 慎一郎,佐野 統,宮村 知也,末松 栄一,山中 隆夫,吉澤 滋,税所 幸一郎,津谷 寛,市川 健司,當間 重人 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016/4/22 国内
6. NinJa2014 における 16 歳未満発症関節炎患者 128 名の成人期医療の実態と予後. ポスター 松井 利浩,西野 仁樹,森 雅亮,川畑 仁人,上阪 等,當間 重人 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016/4/22 国内
7. 関節リウマチの新規評価法 (関節指数ベクトル) による分類と臨床的特徴・NinJa データベースを用いた観察研究. ポスター 西山 進,相田 哲史,吉永 泰彦,西野 仁樹,當間 重人 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016/4/22 国内
8. リウマチネットワーク NinJa を用いた関節リウマチ骨・関節組織の観察研究ネットワーク体制 (ネットワーク組織バンク) の構築. ポスター 橋本 淳,森 俊仁²,星田 義彦,宮原 寿明,佐藤 智太郎,高樋 康一郎,増田 公男,金子 敦史,辻 成佳,南平 昭豪,秋田 鐘弼,坪井 秀規,阿部 麻美,石川 肇,大島 至郎,佐伯 行彦,當間 重人 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016/4/22 国内
9. NinJa を利用した関節リウマチ関連手術の分析-2014 年度について-. ポスター 税所 幸一郎,當間 重人,吉川 教恵,濱田 浩朗,帖佐 悦男,西野 仁樹 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016/4/23 国内
10. 関節リウマチ活動性の経時的変化に対する腎機能の影響. ポスター 梶山 浩,井熊 大輔,津野 宏隆,松井 利浩,金子 敦史,角田 慎一郎,税所 幸一郎,横田 和浩,荒木 靖人,佐藤 浩二郎,舟久保 ゆう,西野 仁樹,當間 重人,三村 俊英 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016/4/23 国内
11. 新規評価法 (関節指数ベクトル) を用いた関節リウマチの予後予測・NinJa データベースを用いた観察研究. ポスター 西山 進,相田 哲史,吉永 泰彦,西野 仁樹,當間 重人 第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2016/4/23 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし