

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

関節リウマチの有効な治療法選択の為の
● 定点観測と疫学データ収集体制の構築

平成18年度 総括研究報告書

主任研究者 山 本 一 彦

平成19年3月

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

関節リウマチの有効な治療法選択の為の
定点観測と疫学データ収集体制の構築

平成18年度 総括研究報告書

主任研究者 山本一彦

平成19年3月

目 次

I. 総括研究報告書	3
関節リウマチの有効な治療法選択の為の定点観測と疫学データ収集体制の構築	
東京大学大学院医学系研究科アレルギーリウマチ学 主任研究者 山本 一彦	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	9

I. 総括研究報告

関節リウマチの有効な治療法選択の為の定点観測と疫学データ収集体制の構築

主任研究者 山本 一彦 東京大学大学院医学系研究科アレルギー・リウマチ学 教授

研究要旨 抗リウマチ薬、生物学的製剤などの導入により、関節リウマチ（RA）の治療は大きく変化しており、その実態、効果などを適切に把握することは非常に重要であるが、我が国にはこのような全国規模の RA 疫学データが存在しない。さらに、幾つかの施設では独自のデータベースを構築しているが、それらのデータの全国の中での位置づけが容易でない。そこで、これらの問題点を解決するために、定点観測による全国規模の RA に関する疫学収集体制の構築を目指す。

分担研究者

宮坂 信之 東京医科歯科大学大学院
膠原病・リウマチ内科学 教授
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
石黒 直樹 名古屋大学大学院医学系研究科
機能構築医学 教授
竹内 勤 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
當間 重人 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

分担協力者

萩野 昇 東京大学医学部附属病院アレルギー・リウマチ内科

A. 研究目的

本邦の関節リウマチ（RA）治療は、生物学的製剤導入の波を受け、大きく変貌を遂げつつある。すなわち、より早期に RA を適切に診断し、Methotrexate（MTX）を中心とした抗リウマチ薬を導入し、なおも十分なコントロールが望めない症例に対しては生物学的製剤を開始することによって、予後を大幅に改善することが期待されるようになってきた。しかし、RA 診療症例数の多い各施設が独自のデータベースを有しているものの、全国規模の RA 疫学データは存在しないのが実情である。従って、次のよう

な疑問に答えるために、本邦の RA 疫学データは急務であると考えられる。1) 生物学的製剤の導入以降、本邦の RA 患者の疾患活動性はどの程度であり、個々の症例の疾患活動性に応じてどのような治療が選択されているか。2) 「リウマチ科」として「リウマチ内科」と「整形外科」が協力した診療体制をとっている病院もあるが、多くの病院では内科もしくは整形外科が主科となって RA 患者の診療に当たっているのが実情であると思われる。その場合、各々の科によって選択する治療方針や手術のタイミング、治療合併症に差はあるのか。3) MTX は RA 治療のアンカードラッグとして重要な地位を占める薬剤だが、本邦の保険適応量は 8 mg/wk を上限としている。8 mg/wk までの用量で十分な効果が得られる症例もあるが、効果不十分例では医師によって判断が異なることが予想される。MTX が実地診療においてどのような用量で使用されているか。

これらを解決する資料として、RA に関する疫学収集体制の構築を目指す。

B. 方法

本年度は研究体制が出来た初年度であるので、拙速に走ることなく、班員による複数回の方向性の議論をした。以下の点が現時点でのコンセンサスである。

本研究は、質問紙法による Cross-sectional study

である。既存の IORRA, iR-net などのデータベースでは診療施設単位での Longitudinal な症例の追跡が可能であるが、今回の研究においては Longitudinal な追跡を必須としない代わりに、十分な症例数を全国施設において調査することによって、Mass としての RA 診療の移り変わりを観測することを重視した。質問事項として、年齢・性別・発症年齢などの基本的疫学データ、腫脹関節数・圧痛関節数・炎症反応などの疾患活動性に関するデータ、現在の治療および過去に受けた治療（内服薬ならびに施行された手術）に関するデータ、RA の関節外合併症に関するデータを、を各々収集することを目的として質問紙を作成した。調査の規模は、1 施設 200 名以上のデータが出せる施設を全国から選択し、その際になるべく各県 1 施設は入れることを目標とする。大都市圏はこれに幾つかの施設を加える。対象施設としては、大規模病院（大学病院が中心）、中規模病院、個人病院などが含まれ、ランダムに選ぶより、賛同してくれる施設を優先することとした。全体で 50 施設を目標とする。よって、 $200 \times 50 = 10,000$ 症例規模の Cross-sectional study になる。収集したデータは母データへの逆行性を担保しない（データから患者個人を同定し得ない）ことによって個人情報の保護に努める。

初回研究から数年の間隔を空けて 2 回・3 回と同様の調査を施行することによって、RA 診療の経時的移り変わりを観測する。調査間隔については今後の議論を要する。

C. 結果

上述のコンセンサスを得て、現在、平成 19 年度施行に向けた準備作業を進めている。

D. 結論

平成 19 年度に第一回疫学データ収集を行う。

F. 健康危機情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

宮坂 信之（分担研究者）

・ Guidelines for the proper use of etanercept in Japan. N. Miyasaka, T. Takeuchi, K. Eguchi Mod Rheumatol. Review 16:63-67, 2006

山中 寿（分担研究者）

・ Yamanaka H, Tanaka Y, Sekiguchi N, Inoue E, Saito K, Kameda H, Iikuni N, Nawata M, Amano K, Shinozaki M, Takeuchi T. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan (RECONFIRM). Mod Rheumatol. 17:28-32, 2007.

・ Yamanaka H, Inoue E, Tanaka E, Nakajima A, Taniguchi A, Terai C, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N. Influence of methotrexate dose on its efficacy and safety in rheumatoid arthritis patients—Evidence based on the variety of prescribing approaches among practicing Japanese rheumatologists in a large observational cohort (IORRA). Modern Rheumatol. 2007; in press

・ Iwatani M, Inoue E, Nakamura T, Nakajima A, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H. Efficacy profile of bucillamine in rheumatoid arthritis patients in a large observational cohort study, IORRA. Mod Rheumatol. 16:376-80, 2006.

・ Kajiya H, Akama H, Yamanaka H, Shoji A, Matsuda Y, Tanaka E, Nakajima A, Terai C, Hara M, Tomatsu T, Saitoh T, Kamatani N. One third of Japanese patients with rheumatoid arthritis use complementary and alternative medicine. Mod Rheumatol. 16:355-9, 2006.

・ Furuya T, Kotake S, Inoue E, Nanke Y, Yago T, Kobashigawa T, Ichikawa N, Tanaka E, Momohara S, Nakajima A, Hara M, Tomatsu T, Yamanaka H, Kamatani N. Risk factors associated with incident clinical vertebral and nonvertebral fractures in Japanese women with rheumatoid arthritis: a prospective 54-month observational study. J Rheumatol. 34:303-10, 2007.

石黒 直樹 (分担研究者)

・Jin Yamaguchi, Yukiharu Hasegawa, Masashi Kawasaki, Tetsuo Masui, Toshiya Kanoh, Naoki Ishiguro, N Hamajima. ALDH2 polymorphisms and bone mineral density in an elderly Japanese population. Osteoporos Int. 17:908-913, 2006

竹内 勤 (分担研究者)

・ Takeuchi T, Amano K, and Kameda H. Impact of TNF inhibitors on Rheumatoid Arthritis. Inflammation & Regeneration. 26:148-159, 2006

當間 重人 (分担研究者)

・ Yamanaka H, Tohma S. Potential impact of observational cohort studies in Japan on rheumatoid arthritis research and practice. Mod Rheumatol 16:75-76, 2006

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌名	巻	頁	出版年
N. Miyasaka, T. Takeuchi, K. Eguchi	Guidelines for the proper use of etanercept in Japan	Mod Rheumatol Review	16	63-67	2006
N. Miyasaka	Etanercept and methotrexate for the treatment of rheumatoid arthritis	Therapy	3	365-373	2006
N. Miyasaka	Issues in the usages of new anti-rheumatic drugs in Japan	Jap Med Assoc J	49	208-211	2006
Y. Komano, T. Nanki, K. Hayashida, K. Taniguchi, N. Miyasaka	Identification of a human peripheral blood monocyte subset that differentiates into osteoclasts	Arthritis Res. Ther	8	R152	2006
Y. Nonomura, K. Nagasaka, H. Hagiya, C. Sekine, T. Nanki, M. Tamamori-Adachi, N. Miyasaka, H. Kohsaka	Direct modulation of rheumatoid inflammatory mediator expression in retinoblastoma protein-dependent and independent pathways by cyclin-dependent kinase 4/6	Arthritis Rheum	54	2074-2083	2006
Yamanaka H, Tanaka Y, Sekiguchi N, Inoue E, Saito K, Kameda H, Iikuni N, Nawata M, Amano K, Shinozaki M, Takeuchi T.	Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan (RECONFIRM)	Mod Rheumatol	17	28-32	2007
Iwatani M, Inoue E, Nakamura T, Nakajima A, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H.	Efficacy profile of bucillamine in rheumatoid arthritis patients in a large observational cohort study, IORRA	Mod Rheumatol	16	376-380	2006
Kajiyama H, Akama H, Yamanaka H, Shoji A, Matsuda Y, Tanaka E, Nakajima A, Terai C, Hara M, Tomatsu T, Saitoh T, Kamatani N.	One third of Japanese patients with rheumatoid arthritis use complementary and alternative medicine.	Mod Rheumatol	16	355-359	2006
Furuya T, Kotake S, Inoue E, Nanke Y, Yago T, Kobashigawa T, Ichikawa N, Tanaka E, Momohara S, Nakajima A, Hara M, Tomatsu T, Yamanaka H, Kamatani N.	Risk factors associated with incident clinical vertebral and nonvertebral fractures in Japanese women with rheumatoid arthritis: a prospective 54-month observational study.	J Rheumatol	34	303-310	2007
Inoue E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N.	Comparison of Disease Activity Score (DAS)28- erythrocyte sedimentation rate and DAS28- C-reactive protein threshold values.	Ann Rheum Dis.	66	407-409	2006
Tanaka E, Inoue E, Kawaguchi Y, Tomatsu T, Yamanaka H, Hara M, Kamatani N.	Acceptability and usefulness of mizoribine in the management of rheumatoid arthritis in methotrexate-refractory patients and elderly patients, based on analysis of data from a large-scale observational cohort study.	Mod Rheumatol	16	214-219	2006
Yamada T, Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H.	Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in Japan.	Ann Rheum Dis	65	1661-1663	2006
Nakajima A, Kamitsuji S, Saito A, Tanaka E, Nishimura K, Horikawa N, Ozaki N, Tomatsu T, Hara M, Kamatani N, Yamanaka H.	Disability and patient's appraisal of general health contribute to depressed mood in rheumatoid arthritis in a large clinical study in Japan.	Mod Rheumatol.	16	151-157	2006
Ikari K, Momohara S, Inoue E, Tomatsu T, Hara M, Yamanaka H, Kamatani N.	Haplotype analysis revealed no association between the PTPN22 gene and RA in a Japanese population.	Rheumatology (Oxford)	45	1356-1358	2006
Ikari K, Momohara S, Nakamura T, Hara M, Yamanaka H, Tomatsu T, Kamatani N.	Supportive evidence for a genetic association of the FCRL3 promoter polymorphism with rheumatoid arthritis	Ann Rheum Dis.	65	671-673	2006

<u>Yamanaka H, Tohma S.</u>	Potential impact of observational cohort studies in Japan on rheumatoid arthritis research and practice	Mod Rheumatol	16	75-76	2006
<u>Yamanaka H, Inoue E, Tanaka E, Nakajima A, Taniguchi A, Terai C, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N.</u>	Influence of methotrexate dose on its efficacy and safety in rheumatoid arthritis patients—Evidence based on the variety of prescribing approaches among practicing Japanese rheumatologists in a large observational cohort (IORRA).	Modern Rheumatol.		in press	2007
<u>Yamanaka H, Inoue E, Singh G, Tanaka E, Nakajima A, Taniguchi A, Hara M, Tomatsu T, Kamanani N.</u>	Improvement of disease activity of rheumatoid arthritis patients from 2000 to 2006 in a large observational cohort study IORRA in Japan.	Modern Rheumatol		in press	2007
<u>Iikuni N, Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Okamoto H, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H.</u>	What's in season for rheumatoid arthritis patients? Seasonal fluctuations in disease activity	Rheumatology (Oxford)	Epub ahead of print		2007
<u>Lisheng Zhuo, Akiko Kanamori, Reiji Kannagi, Naoki Itano, Jiwen Wu, Michinari Hamaguchi, Naoki Ishiguro, Koji Kimata.</u>	SHAP potentiates the CD44-mediated leukocyte adhesion to the hyaluronan substratum	J Biol Chem.	281	20303-20314	2006
<u>Hideki Yamamoto, H Muramatsu, T Nakanishi, Y Natori, S Sakuma, Naoki Ishiguro, T Muramatsu.</u>	Midkine as a molecular target: Comparison of effects of chondroitin sulfate E and siRNA.	Biochem Biophys Res Commun.	351	915-919	2006
<u>Jin Yamaguchi, Yukiharu Hasegawa, Masashi Kawasaki, Tetsuo Masui, Toshiya Kanoh, Naoki Ishiguro, N Hamajima.</u>	ALDH2 polymorphisms and bone mineral density in an elderly Japanese population.	Osteoporos Int.	17	908-913	2006
<u>Hiroshi Kitoh, Takahiko Kitakoji, Hiroki Tsuchiya, Mitsuyasu Katoh, Naoki Ishiguro.</u>	Transplantation of culture expanded bone marrow cells and platelet rich plasma in distraction osteogenesis of the long bones.	Bone.	40	522-528	2007
<u>Takuya Yamamoto, Fukushi Kambe, X Cho, X Lu, Naoki Ishiguro, H Seo.</u>	Parathyroid hormone activates phosphoinositide 3-kinase-Akt-Bad cascade in osteoblast-like cells.	Bone.	40	354-359	2007
<u>Tsuzaka K, Nozaki K, Kumazawa C, Shiraishi K, Setoyama Y, Yoshimoto K, Suzuki K, Abe T, and Takeuchi T.</u>	DNA microarray gene expression profile of Tcells with splice variants of TCRz mRNA observed in SLE.	J Immunol	176	949-56	2006
<u>Kameda H, Ishigami H, Suzuki M, Abe T, and Takeuchi T.</u>	Imatinib mesylate inhibits proliferation of rheumatoid synovial fibroblast-like cells and phosphorylation of Gab adaptor proteins activated by platelet-derived growth factor.	Clin Exp Immunol	144	335-41	2006
<u>Tsuzaka K, Nozaki K, Kumazawa C, Shiraishi K, Setoyama Y, Yoshimoto K, Abe T, and Takeuchi T.</u>	TCRz mRNA splice variant forms observed in peripheral blood T cells from systemic lupus erythematosus patients.	Springer Seminars in Immunopathology	28	185-193	2006
<u>Takeuchi T, Amano K, and Kameda H.</u>	Impact of TNF inhibitors on Rheumatoid Arthritis.	Inflammation & Regeneration	26	148-159	2006
<u>Yamanaka H, Tanaka Y, Sekiguchi N, Inoue E, Saitao K, Kameda H, Iikuni N, Nawata M, Amano K, Shinozaki M, and Takeuchi T</u>	Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in rheumatoid arthritis management group in Japan (RECONFIRM)	Mod Rheum	17	28-32	2007
<u>Matsui T, Ohsumi K, Ozawa N, Shimada K, Sumitomo S, Shimane K, Kawakami M, Nakayama H, Sugii S, Ozawa Y, Tohma S.</u>	CD64 on Neutrophils is a Sensitive and Specific Marker for Detection of Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis.	J Rheumatol	33	2416-2424	2006

Matsui T, Shimada K, Ozawa N, Hayakawa H, Hagiwara F, Nakayama H, Sugii S, Ozawa Y, <u>Tohma S.</u>	Diagnostic Utility of Anti-CyclicCitrullinated Peptide Antibodies for Very Early Rheumatoid Arthritis.	J Rheumatol	33	2390-2397	2006
Matsui T, Shimada K, <u>Tohma S.</u>	Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in rheumatic diseases other than rheumatoid arthritis.	Clin Rheumatol	25	610-611	2006
<u>Yamanaka H, Tohma S.</u>	Potential impact of observational cohort studies in Japan on rheumatoid arthritis research and practice.	Mod Rheumatol	16	75-76	2006
Shimada K, Matsui T, Kawakami M, Nakayama H, Ozawa Y, Mitomi H and <u>Tohma S.</u>	Methotrexate-related Lymphomatoid Granulomatosis: A Case Report of Spontaneous Regression of Large Tumors in Multiple Organs After Cessation of Methotrexate Therapy in Rheumatoid Arthritis.	Scand J Rheumatol		in press	
Matsui T, Kuga Y, Kaneko A, Nishino J, Eto Y, Chiba N, Yasuda M, Saisho K, Shimada K, and <u>Tohma S.</u>	Disease Activity Score 28(DAS28) using CRP underestimates the disease activity and overestimates the EULAR response criteria compared with DAS28 using ESR in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan.	Annals of the Rheumatic Diseases		in press	