

200832008A

厚生労働科学研究費補助金

免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

関節リウマチの治療法選択と治療反応性の
実態把握の為の定点観測体制の構築

平成20年度 総括研究報告書

研究代表者 山本一彦

平成21年3月

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

関節リウマチの治療法選択と治療反応性の
実態把握の為の定点観測体制の構築

平成二十年度

総括研究報告書

研究代表者 山本一彦

古紙配合率100%の再生紙を使用しています。

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

関節リウマチの治療法選択と治療反応性の
実態把握の為の定点観測体制の構築

平成20年度 総括研究報告書

研究代表者 山 本 一 彦

平成21年3月

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

関節リウマチの治療法選択と治療反応性の
実態把握の為の定点観測体制の構築

平成20年度 総括研究報告書

研究代表者 山 本 一 彦

平成21年3月

目 次

- I. 総括研究報告書 ----- 1
関節リウマチの治療法選択と治療反応性の実態把握の為に定点観測体制の構築
東京大学大学院医学系研究科アレルギーリウマチ学 研究代表者 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

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）
総括研究報告書

関節リウマチの治療法選択と治療反応性の実態把握の為の定点観測体制の構築

研究代表者 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 本研究では、治療による関節リウマチ（RA）の病勢、QOL などのアウトカムの評価法、これらの患者情報の収集蓄積システムという2つの要素を中心に、治療法の実態の把握の為の長期的定点観測体制と疫学データ蓄積体制の構築を目指す。

研究分担者

宮坂 信之 東京医科歯科大学大学院歯学部
総合研究科膠原病・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 名古屋大学大学院運動・形態外科学講
座 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
橋本 英樹 東京大学大学院医学系研究科臨床疫
学・経済学分野 教授
萩野 昇 東京大学大学院医学系研究科
アレルギーリウマチ学 助教

研究協力者

小嶋 俊久 名古屋大学医学部附属病院 助教
森 美賀子 東京大学大学院医学系研究科
アレルギーリウマチ学 医員

A. 研究目的

本邦の関節リウマチ（RA）治療は、生物学的製剤導入により、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り、関節予後を大幅に改善することが可能となってきた。さらに、疾患活動性のない、関節破壊の進行しない寛解状態を治療の第一目標とすることが可能となりつつある。また、本邦で使用可能な生物学的製剤も、2008 年現在

Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Tocilizumab の4種類となり、従来の治療法に抵抗性であった RA 症例に対する効果が期待されている。

しかし、これらの治療薬の導入による我が国の RA の全体像は、RA 診療症例数の多い幾つかの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 疫学データが存在しないことから、把握することが難しいのが実情である。したがって、次のような疑問に答えるために、本邦における「RA 治療の現状」を示す疫学データの収集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現在どの程度であり、個々の症例の疾患活動性に依りてどのような治療が選択されているか
2. 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であるが、本邦の保険適応量は 8 mg/週を上限としている。8 mg/週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。

B. 研究方法

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 な追跡を行わない代わりに、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。調査事項として、年齢・性別・発症年齢・体重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

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各々収集することを目的として調査票を作成した。調査の規模は、出来る限り各県最低1施設は入れることを目標とし、1施設 200名のデータが出せる RA 診療を専門としている施設を全国から選択した。大都市圏はこれに幾つかの施設を加えた。対象施設としては、大規模病院（大学病院が中心）、リウマチ科を標榜した中規模病院・個人病院などを含み、ランダムな抽出ではなく、賛同してくれる施設を優先した。全体で 10,000 症例を超える規模の Cross-sectional study を目指した。収集したデータは母データへの遡行性を担保しない（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保護に努めた。

今回の初回研究から数年の間隔を空けて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ことを目標としている。調査間隔については今後議論が必要である。

（倫理面への配慮）

参加各施設の倫理審査委員会で審議し承認を受けている。また、厚生労働省および文部科学省より出された「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」に基づいて研究を遂行した。個人情報保護法にも抵触するところはない。

C. 研究結果

10,427 件の有効回答が得られた。平均年齢 60.2 (±13.1) 歳、男性：女性=19.6：80.4、平均罹病期間 11.5 (±5) 年であった。Steinbrocker の Stage・Class は 1-4 の順に各々 16.0/27.1/22.8/34.0、30.9/51.5/15.4/2.1 (%) であった。体重は 60kg 未満の患者が 78.2% を占め、80kg 以上の患者は 1.5% であった。現在の喫煙者 11.1%、断煙後 15.5% であった。リウマトイド因子 (RF) 陽性 78.1%、抗 CCP 抗体陽性 85.6% であった。DAS28 は ESR 3.65 (±1.29)、CRP 3.01 (±1.19) であり、DAS28-ESR の寛解基準 (2.6 未満) を満たした患者は 21.6% であった。RF・抗 CCP 抗体陽性群で DAS28 は有意に高値を示した。治療薬剤について見ると、インフリキシマブ (INF) は、使用率 8% [現在使用：810 例(8%)、過去に使用：468 例(4.6%)、未使用：8881 例(87.4%)、投与量：3mg/kg：369 例(49.9%)、200mg/body：311 例(42%)、

200mg/body 以上：60 例(8.1%)、中止理由→副作用：139 例(32%)、無効 252 例(57.9%)、寛解 44 例(10.1%)]、エタネルセプト (ETA) は 12% [現在使用：1198 例(11.8%)、過去に使用：153 例(1.5%)、未使用：8823 例(86.7%)、中止理由→副作用：83 例(62.9%)、無効 45 例(34.1%)、寛解：4 例(3.0%)] だった。メトトレキサート (MTX) は 56%、平均投与量は 7±2mg/週であった。8mg/週以上の使用例は 13% であった。またタクロリムス 7%、プシラミン 17%、サラゾスルファピリジン 20% だった。副腎皮質ホルモン (PSL) は 63% で使用され、平均投与量は 5±3mg/日だった。Disease Activity Score (DAS28) は、PSL 投与群においては、現在投与群で最も高く、過去投与群で低かった。NSAIDs については、定時内服投与群で DAS28 が最も高く、次に頓服群で高かった。MTX においては、過去投与群で最も DAS28 が高く、未使用群で低い傾向であった。INF、ETA 投与では、いずれも過去投与群において DAS28 が高いという結果であった。また INF の投与量が多いほど DAS28 が低い傾向がみられた。INF、ETA、MTX 投与はいずれも Steinbrocker 分類の stage IV、class 2 群で多かった。合併症については、血管炎あり：151 例 (1.6%)、血管炎なし：9324 例 (98.4%)、アミロイドーシスあり：195 例 (2.0%) [腎臓：67 例 (0.6%)、消化管：78 例(0.7%)、詳細不明：46 例(0.4%)]、アミロイドーシスなし：9443 例 (98%)、間質性肺炎あり：936 例 (10%) [CT:767 例(8.2%)、臨床診断:169 例(1.8%)]、間質性肺炎なし：8468 例 (90%)、肺感染症あり：418 例(4.3%)、肺感染症なし 9331 例(95.7%)、胸膜炎あり：110 例(1.1%)、胸膜炎なし 9427 例(90.4%) だった。血管炎、アミロイドーシス、間質性肺炎、肺感染症がそれぞれ合併する場合、DAS28 が高い傾向がみられた。

D. 考察

今回の調査で、本邦では小規模研究によって得られていた知見や、経験的事実とされていたことに対して、10,000 例の横断的試験による裏付けが得られた (例：喫煙と疾患活動性、RF・抗 CCP 抗体と疾患活動性、予後不良因子としての間質性肺炎など)。また、臨床現場における治療の現状について重要な知見が得られた。

中心的薬剤である MTX は、臨床現場においてしばしば保険適応量を超えて使用されている現状も明

らかになった。また PSL あるいは、NSAIDs が定時投与されているケースでは疾患活動性が高いことが判明した。これは DMARDs や生物学的製剤投与においても疾患活動性がコントロールできない難治症例や、合併疾患により十分な DMARDs、生物学的製剤が使用できない症例において PSL や NSAIDs が選択されている背景が推測される。生物学的製剤（調査を行なった時点では TNF 阻害薬に同義）は、種々のガイドラインにおいて「予後不良因子を有する、発症早期の RA」への投与が推奨されているが、本調査を施行した時点においては関節破壊の進行した症例に多く用いられていることが判明した。さらに INF においては投与症例の半数近くが保険適応量を超えて使用されており、投与量が多いほど DAS28 は低い傾向がみられた。

E. 結論

本邦 RA の疫学について基礎的データが得られた。今後疾患活動性・治療に関する諸因子について更なる解析を行なう。近年、新規 RA 治療薬が矢継ぎ早に上市されており、期間において再調査を行うことによって RA 疫学の推移を追うことが重要と考えられる。

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

山本 一彦（研究代表者）

・ Suzuki A, Yamada R, Kochi Y, Sawada T, Okada Y, Matsuda K, Kamatani Y, Mori M, Shimane K, Takahashi A, Tsunoda T, Miyatake A, Kubo M, Kamatani N, Nakamura Y, Yamamoto K. Functional SNPs in CD244 gene increase the risk of rheumatoid arthritis in a Japanese population. *Nat Genet.* 40:1224-9, 2008.

・ Suzukawa M, Iikura M, Koketsu R, Nagase H, Tamura C, Komiya A, Nakae S, Matsushima K, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M. An IL-1 cytokine member, IL-33, induces human basophil activation via its ST2 receptor. *J Immunol.* 181:5981-9, 2008.

・ Okada Y, Mori M, Yamada R, Suzuki A, Kobayashi K, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K. SLC22A4 polymorphism and rheumatoid arthritis susceptibility: a replication study in a Japanese population and a metaanalysis. *J Rheumatol.* 35:1723-8, 2008.

宮坂 信之（研究分担者）

・ T. Nii, T. Kubota, T. Nanki, Y. Komano, M. Harigai, H. Kohsaka, W. Hirose, K. Nagasaka, T. Sakurai, N. Miyasaka. Reevaluation of antibody titers 1 year after influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving TNF blockers. *Mod. Rheumatol.* in press

・ Y. Nonomura, F. Mizoguchi, A. Suzuki, T. Nanki, H. Kato, N. Miyasaka, H. Kohsaka. Hypoxia-induced abrogation of contact-dependent inhibition of rheumatoid arthritis synovial fibroblast proliferation. *J. Rheumatol.* in press

・ N. Nishimoto, N. Miyasaka, K. Yamamoto, S. Kawai, T. Takeuchi, J. Azuma, T. Kishimoto. Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORI): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy. *Mod. Rheumatol.* in press

・ N. Miyasaka. Clinical investigation in highly disease-affected rheumatologic arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. *Mod. Rheumatol.* 18:252-262, 2008.

・ C. Sekine, T. Sugihara, S. Miyake, H. Hirai, M. Yoshida, N. Miyasaka, H. Kohsaka. Successful treatment of animal models of rheumatoid arthritis with small-molecule cyclin-dependent kinase inhibitors. *J. Immunol.* 180:1954-1961, 2008.

・ F. Mizoguchi, A. Mizuno, T. Hayata, K. Nakashima, S. Heller, T. Ushida, M. Sokabe, N. Miyasaka, M. Suzukim Y, Ezura, M. Noda Transient receptor

potential vanilloid 4 deficiency suppresses unloading-induced bone loss. *J. Cellular Phys.* 216:47-53, 2008.

山中 寿 (研究分担者)

・ Tsukahara S, Ikari K, Sato E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Momohara S, Kamatani N. A polymorphism in the gene encoding the Fcγ₃ receptor is a possible genetic marker to predict the primary response to infliximab in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 67:1791-1792, 2008.

・ Nishimoto K, Ikari K, Mochizuki T, Tomatsu T, Toyama Y, Hara M, Yamanaka H, Kamatani N, Momohara S. Lack of association between PADI4 and functional severity in Japanese rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 67: 431-432, 2008.

・ Tanaka E, Mannalithara A, Inoue E, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Singh G, Yamanaka H. Efficient management of rheumatoid arthritis significantly reduces long-term functional disability. *Ann Rheum Dis.* 67:1153-1158, 2008.

・ Iikuni N, Inoue E, Tanaka E, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Yamanaka H. Low disease activity state with corticosteroid may not represent true low disease activity state in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 47:519-521, 2008.

・ Tsukahara S, Shinozaki M, Ikari K, Mochizuki T, Inoue E, Tomatsu T, Hara M, Yamanaka H, Kamatani N, Momohara S. Effect of matrix metalloproteinase-3 functional SNP on serum matrix metalloproteinase-3 level and outcome measures in Japanese RA patients. *Rheumatology (Oxford)*. 47:41-44, 2008.

石黒 直樹 (研究分担者)

・ Hirano Y, Ishiguro N, Sokabe M, Takigawa M, Naruse K. Effects of tensile and compressive strains on response of a chondrocytic cell line embedded in type I collagen gel. *J Biotechnology.* 133:245-252, 2008.

・ Kojima T, Kojima M, Noda K, Ishiguro N, Poole AR. Influences of menopause, aging, and gender on the cleavage of type II collagen in cartilage in relationship to bone turnover. *Menopause.* 15:133-137, 2008.

・ Satoshi Tsukushi, Yoshihiro Nishida, Hideshi Sugiura, Hiroatsunakashima, Naoki Ishiguro. Results of limb-salvage surgery with vascular reconstruction for soft tissue sarcoma in the lower extremity: Comparison between only arterial and arterovenous reconstruction. *J Surg Oncol.* 97:216-220, 2008.

・ Tatsuya Hattori, Yukihiko Matsuyama, Yoshihito Sakai, Naoki Ishiguro, Hitoshi Hirata, Ryogo Nakamura. Chondroitinase ABC enhances axonal regeneration across nerve gaps. *J Clin Neurosci.* 15:185-191, 2008.

・ Hiroshi Kitoh, Takahiko Kitakoji, Motoaki Kawasumi, Naoki Ishiguro. A histological and ultrastructural study of the iliac crest apophysis in Legg-Calve-Perthes disease. *J Pediatr Orthop.* 28:435-439, 2008.

・ Toshiya Kanoh, Yukiharu Hasegawa, Tetsuo Masui, Jin Yamaguchi, Naoki Ishiguro, N Hamajima. Interleukin-1β gene polymorphism associated with radiographic signs of osteoarthritis of the knee. *J Orthop Sci.* 13:97-100, 2008.

・ Karolina Anna Siwicka, Hiroshi Kitoh, Masaki Nishiyama, Naoki Ishiguro. A case of mesomelic dysplasia Kantaputra type - new findings and a new diagnostic approach. *J Pediatric Orthopaedics.* 17:271-276, 2008.

・ Taisuke Seki, Yukiharu Hasegawa, Tetsuo Masui, Jin Yamaguchi, Toshiya Kanoh, Naoki Ishiguro, Kiyoharu Kawabe. Quality of life following femoral osteotomy and total hip arthroplasty for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head. *J Orthop Sci.* 13:116-121, 2008.

・ 石黒直樹、小嶋俊久、杉浦文昭、土屋廣起、石川尚人 関節リウマチ治療の新展開 日整会誌 82:224-229, 2008.

・石黒直樹 《特集／関節リウマチの新しい治療方針》Ⅱ. 関節リウマチの最新薬物療法と理学療法 1. 薬物療法の基本原則と効果判定法. 整形外科. 59:870-875, 2008.

・Hiroshi Kitoh, Takahiko Kitakoji, Motoaki Kawasumi, Naoki Ishiguro. A histological and ultrastructural study of the iliac crest apophysis in legg-calve-perthes disease. J Pediatr Orthop. 28:435-439, 2008.

・Motoaki Kawasumi, Hiroshi Kitoh, Karolina Anna Siwicka, Naoki Ishiguro. The effect of the platelet concentration in platelet-rich plasma gel on the regeneration of bone. J BONE JOINT SURG BR. 90-B:966-972, 2008.

竹内 勤 (研究分担者)

・Naoya Sekiguchi, Satoshi Kawauchi, Takako Furuya, Niro Inaba, Koichiro Matsuda, Satoshi Ando, Masayoshi Ogasawara, Hiroyuki Aburatani, Hideto Kameda, Kouichi Amano, Tohru Abe, Satoru Ito, and Tsutomu Takeuchi. Monitoring of cDNA microarray profile in peripheral blood during infliximab treatment of Rheumatoid Arthritis patients. Rheumatology. 47:780-88, 2008

・Tanaka Y, Takeuchi T, Inoue E, Saito K, Sekiguchi N, Iikuni N, Nawata M, Kameda H, Shinozaki M, Iwata S, and Amano K, and Yamanaka H. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: One-year clinical and radiographic outcomes (RECONFIRM-II). Mod Rheum. 18:146-152, 2008

・Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, Harigai Y, Ryu J, Inoue K, Kondo H, Inokuma S, Kamatani N, Ochi T, and koike T. Post-marketing Surveillance of the Safety Profile of Infliximab in 5,000 Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis. Ann Rheum Dis. 67:189-94, 2008

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
Suzuki A, Yamada R, Kochi Y, Sawada T, Okada Y, Matsuda K, Kamatani Y, Mori M, Shimane K, Takahashi A, Tsunoda T, Miyatake A, Kubo M, Kamatani N, Nakamura Y, Yamamoto K	Functional SNPs in CD244 gene increase the risk of rheumatoid arthritis in a Japanese population.	Nat Genet	40	1224-9	2008
Kawakami A, Koketsu R, Suzukawa M, Nagao M, Hiraguchi Y, Tokuda R, Fujisawa T, Nagase H, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M.	Blocking antibody is generated in allergic rhinitis patients during specific immunotherapy using standardized Japanese cedar pollen extract.	Int Arch Allergy Immunol.	1	54-60	2008
Kawakami A, Suzukawa M, Koketsu R, Komiya A, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M.	Enhancement of basophil apoptosis by olopatadine and theophylline.	Allergy Asthma Proc.	29	322-8	2008
Kawahata K, Yamaguchi M, Kanda H, Komiya A, Tanaka R, Dohi M, Misaki Y, Yamamoto K.	Severe airflow limitation in two patients with systemic lupus erythematosus: effect of inhalation of anticholinergics.	Mod Rheumatol.	18	52-6	2008
Suzukawa M, Koketsu R, Iikura M, Nakae S, Matsumoto K, Nagase H, Saito H, Matsushima K, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M.	Interleukin-33 enhances adhesion, CD11b expression and survival in human eosinophils.	Lab Invest.	88	1245-53	2008
Suzukawa M, Iikura M, Koketsu R, Nagase H, Tamura C, Komiya A, Nakae S, Matsushima K, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M.	An IL-1 cytokine member, IL-33, induces human basophil activation via its ST2 receptor.	J Immunol.	181	5981-9	2008
Okada Y, Mori M, Yamada R, Suzuki A, Kobayashi K, Kubo M, Nakamura Y, Yamamoto K.	SLC22A4 polymorphism and rheumatoid arthritis susceptibility: a replication study in a Japanese population and a metaanalysis.	J Rheumatol.	35	1723-8	2008
T. Nii, T. Kubota, T. Nanki, Y. Komano, M. Harigai, H. Kohsaka, W. Hirose, K. Nagasaka, T. Sakurai, N. Miyasaka	Reevaluation of antibody titers 1 year after influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving TNF blockers.	Mod. Rheumatol. LETTER			in press
Y. Nonomura, F. Mizoguchi, A. Suzuki, T. Nanki, H. Kato, N. Miyasaka, H. Kohsaka	Hypoxia-induced abrogation of contact-dependent inhibition of rheumatoid arthritis synovial fibroblast proliferation.	J. Rheumatol.			in press
N. Nishimoto, N. Miyasaka, K. Yamamoto, S. Kawai, T. Takeuchi, J. Azuma, T. Kishimoto	Study of active controlled tocilizumab monotherapy for rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate (SATORJ): significant reduction in disease activity and serum vascular endothelial growth factor by IL-6 receptor inhibition therapy.	Mod. Rheumatol.			in press
N. Miyasaka	Clinical investigation in highly disease-affected rheumatologic arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study.	Mod. Rheumatol.	18	252-262	2008
C. Sekine, T. Sugihara, S. Miyake, H. Hirai, M. Yoshida, N. Miyasaka, H. Kohsaka	Successful treatment of animal models of rheumatoid arthritis with small-molecule cyclin-dependent kinase inhibitors.	J. Immunol.	180	1954-1961	2008
F. Mizoguchi, A. Mizuno, T. Hayata, K. Nakashima, S. Heller, T. Ushida, M. Sokabe, N. Miyasaka, M. Suzukim Y. Ezura, M. Noda	Transient receptor potential vanilloid 4 deficiency suppresses unloading-induced bone loss.	J. Cellular Phys.	216	47-53	2008
Tsukahara S, Ikari K, Sato E, Yamanaka H, Hara M, Tomatsu T, Momohara S, Kamatani N.	A polymorphism in the gene encoding the FcγIIIa receptor is a possible genetic marker to predict the primary response to infliximab in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Ann Rheum Dis.	67	1791-1792	2008

Nishimoto K, Ikari K, Mochizuki T, Tomatsu T, Toyama Y, Hara M, <u>Yamanaka H</u> , Kamatani N, Momohara S.	Lack of association between PADI4 and functional severity in Japanese rheumatoid arthritis patients.	Ann Rheum Dis.	67	431-432	2008
Tanaka E, Mannalithara A, Inoue E, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, Singh G, <u>Yamanaka H</u> .	Efficient management of rheumatoid arthritis significantly reduces long-term functional disability.	Ann Rheum Dis.	67	1153-1158	2008
Iikuni N, Inoue E, Tanaka E, Hara M, Tomatsu T, Kamatani N, <u>Yamanaka H</u> .	Low disease activity state with corticosteroid may not represent true low disease activity state in patients with rheumatoid arthritis.	Rheumatology (Oxford)	47	519-521	2008
Tsukahara S, Shinozaki M, Ikari K, Mochizuki T, Inoue E, Tomatsu T, Hara M, <u>Yamanaka H</u> , Kamatani N, Momohara S.	Effect of matrix metalloproteinase-3 functional SNP on serum matrix metalloproteinase-3 level and outcome measures in Japanese RA patients.	Rheumatology (Oxford).	47	41-44	2008
Hirano Y, <u>Ishiguro N</u> , Sokabe M, Takigawa M, Naruse K	Effects of tensile and compressive strains on response of a chondrocytic cell line embedded in type I collagen gel	J Biotechnology	133	245-252	2008
Kojima T, Kojima M, Noda K, <u>Ishiguro N</u> , Poole AR	Influences of menopause, aging, and gender on the cleavage of type II collagen in cartilage in relationship to bone turnover	Menopause	15	133-137	2008
Satoshi Tsukushi, Yoshihiro Nishida, Hideshi Sugiura, Hiroatsunakashima, <u>Naoki Ishiguro</u>	Results of limb-salvage surgery with vascular reconstruction for soft tissue sarcoma in the lower extremity: Comparison between only arterial and arterovenous reconstruction	J Surg Oncol	97	216-220	2008
Tatsuya Hattori, Yukihiko Matsuyama, Yoshihito Sakai, <u>Naoki Ishiguro</u> , Hitoshi Hirata, Ryogo Nakamura	Chondroitinase ABC enhances axonal regeneration across nerve gaps	J Clin Neurosci	15	185-191	2008
Hiroshi Kitoh, Takahiko Kitakoji, Motoaki Kawasumi, <u>Naoki Ishiguro</u>	A histological and ultrastructural study of the iliac crest apophysis in legg-calve-perthes disease	J Pediatr Orthop	28	435-439	2008
Toshiya Kanoh, Yukiharu Hasegawa, Tetsuo Masui, Jin Yamaguchi, <u>Naoki Ishiguro</u> , N Hamajima	Interleukin-1beta gene polymorphism associated with radiographic signs of osteoarthritis of the knee	J Orthop Sci	13	97-100	2008
Karolina Anna Siwicka, Hiroshi Kitoh, Masaki Nishiyama, <u>Naoki Ishiguro</u>	A case of mesomelic dysplasia Kantaputra tyoe- new findings and a new diagnostic approach	J Pediatric Orthopaedics	17	271-276	2008
Taisuke Seki, Yukiharu Hasegawa, Tetsuo Masui, Jin Yamaguchi, Toshiya Kanoh, <u>Naoki Ishiguro</u> , Kiyoharu Kawabe	Quality of life following femoral osteotomy and total hip arthroplasty for nontraumatic osteonecrosis of the femoral head	J Orthop Sci	13	116-121	2008
石黒直樹、小嶋俊久、杉浦文昭、土屋廣起、石川尚人	関節リウマチ治療の新展開	日整会誌	82	224-229	2008
<u>石黒直樹</u>	《特集／関節リウマチの新しい治療方針》Ⅱ. 関節リウマチの最新薬物療法と理学療法 1. 薬物療法の基本原則と効果判定法	整形外科	59	870-875	2008
Hiroshi Kitoh, Takahiko Kitakoji, Motoaki Kawasumi, <u>Naoki Ishiguro</u>	A histological and ultrastructural study of the iliac crest apophysis in legg-calve-perthes disease	J Pediatr Orthop	28	435-439	2008

Motoaki Kawasumi, Hiroshi Kitoh, Karolina Anna Siwicka, Naoki Ishiguro	The effect of the platelet concentration in platelet-rich plasma gel on the regeneration of bone	J BONE JOINT SURG BR	90-B	966-972	2008
Naoya Sekiguchi, Satoshi Kawauchi, Takako Furuya, Niro Inaba, Koichiro Matsuda, Satoshi Ando, Masayoshi Ogasawara, Hiroyuki Aburatani, Hideto Kameda, Kouichi Amano, Tohru Abe, Satoru Ito, and Tsutomu Takeuchi	Monitoring of cDNA microarray profile in peripheral blood during infliximab treatment of Rheumatoid Arthritis patients.	Rheumatology	47	780-88	2008
Tanaka Y, Takeuchi T, Inoue E, Saito K, Sekiguchi N, Iikuni N, Nawata M, Kameda H, Shinozaki M, Iwata S, and Amano K, and Yamanaka H.	Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: One-year clinical and radiographic outcomes (RECONFIRM-II).	Mod Rheum	18	146-152	2008
Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, Harigai Y, Ryu J, Inoue K, Kondo H, Inokuma S, Kamatani N, Ochi T, and Koike T.	Post-marketing Surveillance of the Safety Profile of Infliximab in 5,000 Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis.	Ann Rheum Dis	67	189-94	2008

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名・出版地	頁	出版年
富間重人	関節リウマチーテーラーメイド治療を目指した治療薬選択と使用法ガイドラインUpdate		Medical Practice	文光堂・東京	1643-1649	2008

関節リウマチ全国定点観測：調査結果報告

研究代表者 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

研究分担者

- 宮坂 信之 東京医科歯科大学大学院医歯学
総合研究科膠原病・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 名古屋大学大学院運動・形態外科学講座 教授
- 竹内 勤 埼玉医科大学総合医療センター膠原病内科 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
- 橋本 英樹 東京大学大学院医学系研究科医療政策 教授
- 萩野 昇 東京大学大学院医学系研究科アレルギーリウマチ学 助教

研究協力者

- 小嶋 俊久 名古屋大学医学部附属病院整形外科 助教
- 森 美賀子 東京大学医学部附属病院アレルギーリウマチ内科 医員

関節リウマチの有効な治療法選択の為の定点観測

厚生労働省

「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」

研究班 研究者代表者

東京大学大学院医学系研究科 山本一彦

我が国の関節リウマチ (rheumatoid arthritis, RA) 治療は、早期診断と早期治療の必要性の認識や生物学的製剤導入の影響などで大きく変貌を遂げつつあります。すなわち、より早期に RA を適切に診断し、メトトレキサート (MTX) を中心とした抗リウマチ薬を導入し、それで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可能となってきています。また、我が国で使用可能な生物学的製剤も次第に増えつつあり、従来の治療法に抵抗性であった RA 症例に対する効果が期待されています。これらを背景に、RA の治療の目標として、疾患活動性のない関節破壊の進行しない寛解状態を達成することが現実のものとなりつつあります。

しかし、我が国の RA の疾患としての全体像は、RA 診療症例数の多い幾つかの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 疫学データが存在しないことから、把握することが難しいのが実情です。したがって、我が国における「RA の疾患像と治療の現状」を示す疫学データの収集は重要であろうと考えます。

本研究は、限られた資源でこれらを行うことを考え、質問紙法による横断的研究を採用しました。すなわち今回の研究においては個々の症例の経時的な追跡を行わない代わりに、十分な症例数を全国施設において調査し、これを将来繰り返すことにより、全体としての RA 診療の移り変わりを観測することにしました。調査の規模は、出来る限り各県最低1施設は入れることを目標とし、1施設200名のデータが出せる RA 診療を専門としている施設を全国から選択しました。ランダム化の問題など回答数を制限する作業を極力避け、全体で10,000症例を超える規模のデータを集積致しました。ご協力頂いた施設の担当医師の皆様には感謝申し上げます。今回報告致しますデータは2007年9月から12月までに得られたものです。現時点での我が国の RA の実情を示すデータの一つとしてご活用いただければ幸いです。

今回の初回研究から数年の間隔を空けて同様の調査を施行することで、RA 診療の経時的移り変わりを観測できるのではないかと考えております。尚、本研究のデザインから報告書の多くの部分の実務は、東京大学医学部アレルギーリウマチ内科 萩野昇助教 (分担研究者) と森美賀子医師 (分担協力者) が担当致しました。

A. 研究目的

本邦の関節リウマチ (RA) 治療は、生物学的製剤導入により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り、関節予後を大幅に改善することが可能となってきた。さらに、疾患活動性のない、関節破壊の進行しない寛解状態を治療の第一目標とすることが可能となりつつある。また、本邦で使用可能な生物学的製剤も、2008 年現在 Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Tocilizumab の 4 種類となり、従来の治療法に抵抗性であった RA 症例に対する効果が期待されている。

しかし、これらの治療薬の導入による我が国の RA の全体像は、RA 診療症例数の多い幾つかの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 疫学データが存在しないことから、把握することが難しいのが実情である。したがって、本邦における「RA 治療の現状」を示す疫学データの収集は急務であると考えられる。

B. 研究方法

本研究は、質問紙法による横断的研究である。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時間的変化の評価が可能であるが、本研究では、十分な症例数を全国施設で調査することにより、RA 診療の全体像を把握することを重視した。調査事項として、年齢・性別・発症年齢・体重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各々収集することを目的として調査票を作成した。調査の規模は、単施設にて 200 名のデータが出せる RA 診療を専門としている施設を全国から選択し、各県で少なくとも一施設は入れることを目標とした。対象施設としては、大規模病院（大学病院が中心）、リウマチ科を標榜した中規模病院・個人病院などを含み、全体で 10,000 症例を超える規模とした。

リウマトイド因子と抗 CCP 抗体は、各施設の測定法により陽性・陰性の判断をおこなった。MMP-3 は、基準値が全施設で共通であり、男性 121ng/ml、女性 59.7 ng/ml をカットオフとした。

統計解析は、2 群の群間比較は、Mann-Whitney の U 検定をおこない、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。各因子の 2 群以上の群間比較の検定には、等分散性の検定 (Leven' s test) を行い、等分散性が認められた場合は一元配置分散分析 (one-way ANOVA) を行った。一元配置分散分析にて有意差が認められた場合は、多重検定 (Bonferroni, Games-Howell) により有意差を検定した。等分散性が認められなかった場合は Kruskal Wallis の順位和検定を行い、有意差が認められた場合は Bonferroni Adjustment をもって Mann-Whitney の U 検定を行った。すべての統計処理は Dr.SPSS II for Windows 11.0.1J を用いて実施した。

収集したデータは母データへの遡行性を担保しない (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た。

(倫理面への配慮)

参加各施設の倫理審査委員会で審議し承認を受けている。また、厚生労働省および文部科学省より出された「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」に基づいて研究を遂行した。個人情報保護法にも抵触するところはない。

C. 研究結果

1. 基本情報

10,427 件の有効回答が得られた。平均年齢 60.4 (±12.9) 歳 (図 1), 男性 : 女性 = 19.6 : 80.4 (図 2), 発症年齢の平均は 49.1 (±14.1) 歳, 平均罹病期間 11.3 (±10.0) 年であった。Steinbrocker の Stage・Class は I-IV の順に各々 16.0 / 27.1 / 22.8 / 34.0, 30.9 / 51.5 / 15.4 / 2.1 (%) であった (図 3・4)。体重は 60kg 未満の患者が 78.2% を占め, 80kg 以上の患者は 1.5% であった (図 5)。喫煙については, 現在の喫煙者 11.1%, 断煙後 15.5%, 非喫煙 73.4% であった (図 6)。2 親等以内の家族歴は, ありが 14.1%, なしが 85.9% だった (図 7)。

図 1 年齢

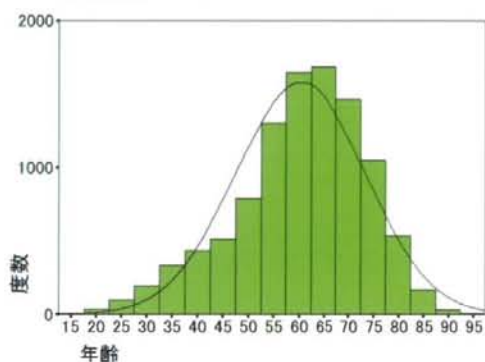


図 2 性別

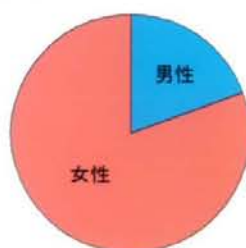


図 3 Stage

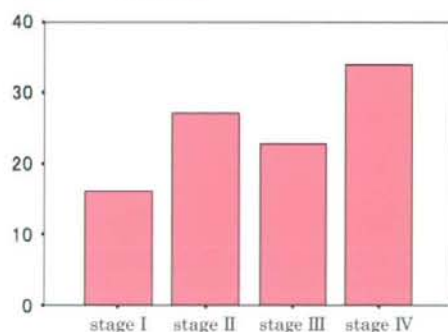


図 4 Class

