

多施設共同研究：

「関節リウマチ患者におけるリンパ増殖性疾患に関する研究」

についてのお知らせ

刀根山病院では上記の研究を実施しています。この研究は代表施設東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターの倫理審査及び当院の臨床研究審査委員会での承認を得て当院病院長の許可を得て実施しています。本研究では、研究対象者に直接文書・口頭で説明・同意をいただく必要は無いと判断していますが、情報を公開することで研究の実施について周知させていただいています。この研究の計画、研究の方法についてお知りになりたい場合、この研究に試料やカルテ情報を利用することをご了解できない場合など、お問い合わせがありましたら、以下の「問い合わせ先」へご照会ください。なお、この研究に参加している他の方の個人情報や、研究の知的財産等は、お答えできない内容もありますのでご了承ください。

1. 研究課題名

関節リウマチ患者におけるリンパ増殖性疾患に関する研究

2. 研究責任者

国立病院機構刀根山病院整形外科 高樋 康一郎

3. 研究の背景

関節リウマチは免疫異常を背景に、関節滑膜組織の増殖による関節破壊をもたらす疾患であり、患者の quality of life (QOL) に多大な影響を与える。これまでの疫学研究から、関節リウマチは悪性リンパ腫（以下、リンパ腫）の合併頻度が一般人口よりも高く、世界の疫学研究のメタ解析では2～3倍のリスクが、我が国の複数の観察研究では4～6倍のリスクがあると報告されている。メトトレキサート(MTX)は関節リウマチ

の主要な治療薬として日本ならびに世界で広く使用されている。MTXの使用により、関節リウマチの臨床症状の改善、関節破壊進行抑制、QOL改善のみならず、生命予後の改善や心血管合併症リスクが軽減されることが示されており、現在の関節リウマチ治療においては必要不可欠な薬剤である。1990年前後からMTXの使用下に発現するリンパ増殖性疾患(MTX関連リンパ増殖性疾患、MTXLPD)が報告されるようになり、徐々にその特徴が明らかとなってきた。MTX-LPDには病理学的にリンパ腫と診断されるものから、過形成まで幅広い組織型が認められ、WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues, Lyons: IARC Press;2008 では Other iatrogenic immunodeficiency-associated lymphoproliferative disordersの中に記載されている。上述のように関節リウマチではリンパ腫の頻度が一般人口よりも高く、リンパ腫を含むLPDがMTX使用の有無に関わらず認められることから、これらの合併症は関節リウマチ患者における重要な合併症と位置づけられる。しかし、我が国の関節リウマチ患者におけるこれらの合併症の頻度に関する全国規模の臨床疫学研究はこれまで実施されていない。関節リウマチに対するMTX承認用量 上限が16mg/週に引き上げられた現在、関節リウマチ患者におけるリンパ腫を含むLPDの現状を把握し、その対策を講じることは関節リウマチ患者の中・長期的予後の観点から喫緊の課題と考えられる。かかる大規模観察研究を行なう研究母体として(社)日本リウマチ学会(JCR)は最も適した学術団体であることから、JCRの教育研修施設として認定されている医療機関を中心に実施する本研究を計画した。

4. 研究の目的・意義

JCRの事業として、日本人関節リウマチ患者におけるリンパ腫を含むLPDの発症率、特徴、治療、予後を後方視的に検討する。

5. 研究の方法

(ア) 対象となる患者さま

当院に、登録期間中(2011年4月1日から2011年7月31日の4か月間)に一度でも通院した20歳以上の日本人関節リウマチ患者 ② 1987年米国リウマチ学会関節リウマチ分類基準、または米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会関節リウマチ分類基準により関節リウマチと診断された患者 ③ 上記、①および②を満たす対象者が300例未満の場合は全例を登録、300例以上の場合は、登録期間中の受診日が早い順に300例を登録する。* 上記3項目を満たせば、治療の有無・内容は問わない。

(イ) 研究期間

西暦2016年6月17日から西暦2023年3月31日

(ウ) 利用する試料・情報の項目と利用目的

試料：生体資料は使用しない。

情報(1) 観察開始時 ① 医療機関名、診療科名 ② 性別 ③ 誕生日・月、観察開始日の年齢 ④ 観察開始日(2011年4月1日から2011年7月31日の4か月間の最初の受診時を観察開始日とする) ⑤ 登録番号(本研究用の3桁の医療機関コード+1から300の番号、例001-023) ⑥ 罹病期間(年・月) ⑦ 関節リウマチ以外の膠原病・リウマチ性疾患の合併有無、病名 ⑧ ヒト免疫不全ウイルス感染症の合併有無 ⑨ 原発性免疫不全症の合併有無、病名 ⑩ 悪性腫瘍の既往(リンパ腫の既往・合併例は除

外規定で除外) ⑪ 悪性腫瘍の合併(リンパ腫の既往・合併例は除外規定で除外) ⑫ 関節リウマチ発症から観察開始日前日までに使用した関節リウマチの治療薬の有無、MTX 推定総投与量、開始時期 ⑬ 観察開始日の関節リウマチの治療薬の有無、MTX、タクロリムス、トファシチニブ、経口副腎皮質ステロイド投与量 ⑭ その他の免疫抑制治療、化学療法、放射線療法の有無、内容 ⑮ 赤沈、CRP、LDH、腫脹関節数、圧痛関節数(28 関節)、患者・医師による全般的疾患活動性評価 (2) 観察期間中 ① 全観察期間における以下の事項 (ア)患者の状態(生存・死亡・追跡不能) (イ)死亡の場合は死亡日、死因 (ウ)追跡不能の場合は最終来院日 (エ)リンパ腫、リンパ腫以外のLPD、LPD 疑いの有・無等(これらのイベントの定義については「7.イベントの定義」に記載) ② 観察開始日から6か月、12か月、18か月、24か月、30ヶ月、36ヶ月後の受診日(+/-3か月間を原則とする、その期間に受診がない場合は最も近い受診日)、死亡例・通院中止例では最終来院日(データがない場合は、直近の来院日で代用可) (ア)各受診日の年月日 (イ)各受診日の関節リウマチの治療薬の有無、MTX、タクロリムス、トファシチニブ、経口副腎皮質ステロイド投与量 (ウ)合併症等による、免疫抑制治療、化学療法、放射線療法の有無と、それらの治療の対象となった病名 (エ)赤沈、CRP、LDH、腫脹関節数、圧痛関節数(28 関節)、患者・医師による全般的活動性評価(②の受診日のデータを記載、データが無い場合は+/-4週間のデータを代用可) ③ リンパ腫、リンパ腫以外のLPD、LPD 疑い例(これらのイベントの定義については「7. イベントの定義」に記載) 3年間の観察期間中に「7. イベントの定

義」に該当するリンパ腫を発現した症例は、発現時から5年間観察する。3年間の観察期間中にリンパ腫は発現せずにLPDまたはLPD疑いのみを発現した症例は、最初のイベント発現時から5年間観察する。いずれの場合も下記の項目等についてデータを収集する。(ア)診断日 (イ)診断日以前で直近の赤沈、CRP、LDH、可溶性IL-2受容体 (ウ)リンパ節腫脹の部位、節外病変の部位など (エ)病理診断報告書のコピー(匿名化したもの) (オ)EBウイルスに関する病理診断結果のコピー(匿名化したもの) (カ)疑い例の診断根拠 (キ)リンパ腫の病期分類(別表1) (ク)診断直前および診断の過去6か月以内に使用した関節リウマチの治療薬、MTX、タクロリムス、トファシチニブ、経口副腎皮質ステロイド投与量 (ケ)イベント発現時における、MTXおよびMTX以外の抗リウマチ薬、生物学的製剤中止の有無 (コ)MTX、抗リウマチ薬、生物学的製剤中止のイベントに対する治療効果 (サ)MTX中止以外の治療の有無と内容 (シ)治療効果(別表2を参考に記載) (ス)イベント発症後の関節リウマチの治療内容 (セ)最終観察時の生存・死亡、死因 (ソ)その他の特記事項

(エ) 試料や情報の管理

データの収集方法 観察開始日および観察期間中の臨床情報は、各参加医療機関の担当者が診療記録等から収集し、本研究の電子症例報告書に記載し、研究本部に送付する。電子症例報告書は大阪大学医学部 附属病院未来医療開発部データセンターが運営するREDCapを使用する予定である。登録番号と院内IDの対応表は、各参加施設で厳重に保管する。

6. 研究組織

この研究は、多施設との共同研究で行われます。研究で得られた情報は、共同研究機関内で利用されることがあります。

●研究代表者（研究の全体の責任者）：

研究統括医師 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 針谷正祥

●その他の共同研究機関：

日本リウマチ学会教育認定施設 <http://www.ryumachi-jp.com/authorization/edukijyun.html>（大学 112, 大学以外 462 施設のうちおよそ 40%が参加すると見込まれている）

7. 個人情報の取扱い

研究に利用する試料や情報には個人情報が含まれますが、院外に提出する場合には、お名前、住所、生年月日など、個人を直ちに判別できる情報は削除し、研究用の番号を付けます。また、研究用の番号とあなたの名前を結び付ける対応表を当院の研究責任者が作成し、研究参加への同意の取り消し、診療情報との照合などの目的に使用します。対応表は、研究責任者が責任をもって適切に管理いたします。

情報は、当院の研究責任者及び情報の提供先である針谷正祥が責任をもって適切に管理いたします。研究成果は学会や学術雑誌で発表されますが、その際も個人を直ちに判別できるような情報は利用しません。

8. 問い合わせ先

独立行政法人国立病院機構刀根山病院

整形外科 高樋 康一郎

電話：06-6853-2001 FAX：06-6853-3127

2017年5月19日 第1版