

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

慢性関節リウマチに対する鍼灸治療の多施設ランダム化
比較試験に関する研究

平成13年度報告書

平成14年3月

主任研究者 山 本 一 彦

目 次

I. 平成13年度総括研究報告 -----	3
東京大学大学院医学系研究科内科学専攻アレルギーリウマチ学 山本 一彦	
II. 分担研究者報告	
「慢性関節リウマチに対する鍼灸治療の多施設ランダム化比較試験」 に関する研究報告 -----	13
東京女子医科大学附属東洋医学研究所 代田 文彦	
東京女子医科大学附属東洋医学研究所 武内 正憲	
東京女子医科大学附属東洋医学研究所 吉川 信	
埼玉医科大学リウマチ膠原病科 鈴木 輝彦	
埼玉医科大学東洋医学科 山口 智	
埼玉医科大学東洋医学科 小俣 浩	
岐阜大学医学部第二内科 藤原 久義	
岐阜大学医学部東洋医学講座 福田 一典	
岐阜大学医学部東洋医学講座 赤尾 清剛	
東京大学大学院医学系研究科内科学専攻アレルギーリウマチ学 磯部 秀之	
東京大学医学部附属病院アレルギーリウマチ内科 粕谷 大智	
東京大学大学院医学系研究科内科学専攻アレルギーリウマチ学 沢田 哲治	
東京大学大学院医学系研究科内科学専攻アレルギーリウマチ学 山本 一彦	
III. 研究成果の刊行に関する一覧 -----	55
IV. 研究成果の刊行物・別刷 -----	59
V. 構成員名簿 -----	79

I. 総括研究報告

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

総括研究報告書

「慢性関節リウマチに対する鍼灸治療の多施設ランダム化比較試験」に関する研究

主任研究者 山本一彦 東京大学大学院医学系研究科内科学専攻 教授

研究要旨 我々は慢性関節リウマチに対する鍼灸治療の有効性と有用性および安全性を、外来にて薬物療法を行っている群を対照とした多施設ランダム化比較試験により検討した。鍼灸臨床研究において重要な endpoint（評価項目）は 1.ACR コアセット（アメリカリウマチ学会提唱の活動性指標）による改善基準と、2.QOL 自己記入式質問紙 AIMS-2 日本語版を用いた。介入（治療法）については、リウマチの病期別に患者の活動性や機能障害を考慮しながら局所と全身の治療を行えるように病期別治療法チャートを作成し、患者の病態に応じて統一した治療法にした。比較試験の研究結果については現在、治療観察中であるため結論は出せないが、症例の収集については A 群（薬物療法群）49 例、B 群（鍼灸治療併用群）69 例であり、合計 118 例（目標症例 200 例）と症例収集も比較的順調であり、過去の鍼灸関係の比較試験にみられる症例数が少ないという問題はクリアできそうであった。これは本研究の特徴である医療機関において東洋医学（鍼灸）を行っている施設で、リウマチの専門外来を持ち、リウマチに対して鍼灸の治療頻度が多い施設である、東京大学医学部アレルギー・リウマチ内科、東京女子医科大東洋医学研究所、埼玉医科大東洋医学科、岐阜大学医学部東洋医学講座の 4 施設を共同研究としたことが大きいと思われた。9 ヶ月時点の結果では ACR コアセットの改善基準を満たしている症例は A 群（薬物療法群）47 例中 3 例、B 群（鍼灸併用群）68 例中 15 例で、 $P=0.04$ で両群間において有意差を認め、鍼灸併用群の方が有意に改善を示した。また QOL 評価法の AIMS-2 は 9 ヶ月時点で両群間において $P=0.15$ と有意差は認められないが、交互作用が $P=0.04$ で認められた。今後、1 年間の経過観察を行って結論を出す必要があるが、9 ヶ月時の結果より従来の治療に鍼灸治療を併用することで RA 患者の身体機能低下を抑制し、RA 患者の QOL 向上に寄与することが示唆された。

分担研究者

磯部秀之 東京大学大学院医学系研究科助手
沢田哲治 東京大学大学院医学系研究科助手
粕谷大智 東京大学医学部 技師
代田文彦 東京女子医科大学 教授
武内正憲 東京女子医科大学 鍼灸師
吉川 信 東京女子医科大学 鍼灸師
鈴木輝彦 埼玉医科大学 教授
山口 智 埼玉医科大学 鍼灸師
小俣 浩 埼玉医科大学 鍼灸師
藤原久義 岐阜大学医学部 教授
福田一典 岐阜大学医学部 助教授
赤尾清剛 岐阜大学医学部 講師

A. 研究目的

- 1.慢性関節リウマチに対する鍼灸治療の有効性と有用性および安全性を、外来にて薬物療法を行っている群を対照とした多施設ランダム化比較試験により検討することを主目的とする。
- 2.多施設のランダム化比較試験のプロトコルを完成することで、今後、本邦で鍼灸に関係するランダム化比較試験を行う際の参考となり、デザイン、実施、解析、解釈、報告に役立つことも目的とする。
- 3.慢性関節リウマチは、quality of life（以下 QOL と略す）や社会活動性の低下を招き、大きな疾病負担を有している。厚生省の調査によれば骨関節・リウマチ性疾患は脳血管障

害と並んで、肢体不自由の主要を占めており、脳卒中、老衰、転倒骨折に続く寝たきりの原因の第4位を占めている。一方、厚生省が毎年行っている国民健康調査によればリウマチ患者の3~10%は医療機関と併せて鍼灸・マッサージの治療を受けており、臨床上疼痛の軽減や可動域の拡大などを認めており、QOL向上に役立っている。しかし、鍼灸の効果についての文献は少なく、多くはその質に問題があると指摘されている。本研究を行うことで、リウマチ治療のプログラムの一つとして位置付ける基礎となることが期待でき、リウマチのQOLの向上に対し貢献できる。

4. 上述のような多施設のランダム化比較試験が行われれば、EBMに具体的な情報を提供することが可能となり、教育効果の向上が期待できる。

B. 研究方法

慢性関節リウマチに対する鍼灸治療の多施設ランダム化比較試験のプロトコール

1. 対象：外来通院中の慢性関節リウマチ患者；背景因子のばらつきを最低限に抑えるため以下の基準を設けた。(1)通院可能であること (2)対象年齢を20~75歳とする (3)発症後2年以上を対象とする (4)ステロイドの量を10mg/日以上投与されている患者は対象外とする。

2. 試験デザイン

(1) 群の構成：以下の2群をもうけ比較する。

1) 外来にて薬物療法を行っている薬物療法群 (A群)

2) 外来にて薬物療法+鍼灸治療を行っている鍼灸併用群 (B群)

(2) ランダム割付け

ランダム化割付けは患者ID番号一桁が偶数の患者はA群、奇数の患者はB群で振り分けを行う。

(3) マスキング

被験者および施術担当者に対するマスキングは行わない。評価者は医師とし、被験者が何れの群に割り付けられたかについてはマスクされた状態で評価を行う。

(4) 目標症例：200例 各施設50例 (各群25

例づつ)

(5) 試験実施期間：2000年(平成12年)5月1日から2003年(平成15年)3月31日

3. 試験スケジュール

(1) 医師による適応の確認

- ① 試験開始時の評価
- ② 説明・同意書の確認
- ③ QOL質問表の記入の依頼

(2) 割付け

患者ID番号一桁が偶数の患者はA群、奇数の患者はB群で振り分け、B群に関しては鍼灸治療担当者に連絡、施術担当者が鍼灸治療を行う。

(3) 介入 (治療法)

1) 薬物療法群 (A群) は定期的に外来で薬物療法を受ける。試験中の薬物の種類の変更、量の増減については外来担当医師に一任する。(症例報告書に記載) ただし、ステロイドの量が1日10mg以上となった症例は脱落とする。

2) +鍼灸治療併用群 (B群) は薬物療法は外来で従来通り受け、週1回の鍼灸治療を受ける。鍼灸治療：RAの病期別に患者の活動性や機能障害を考慮しながら局所と全身の治療を行う。治療法はあらかじめ当科にて考案した病期別の鍼灸治療法を参考にして行い、RA患者の病態に応じて統一した治療法にする。ただし、刺激量は施術担当者に一任する。

3) 観察方法および評価項目 (endpoint)
評価項目 (endpoint)

1. ACR 活動性指標 (アメリカリウマチ学会提唱の活動性指標) および改善基準 (内容)

① 圧痛関節数：68関節数について関節の圧迫、触診によって圧痛の有無を判断する。

② 腫脹関節数：66関節 (股関節を除く) について有無を判断する。

③ 患者による疼痛の評価：現在の痛みのレベルを10cmの水平線に現す (VAS)。

④ 患者による全般的評価：関節炎の状態についての全般的な評価を患者が行う。10cmの水平線の上に×マークをつけてもらう。

⑤ 医師による全般的評価：病気の活動性を10cmの水平線に現す。

⑥ 運動機能障害：患者の自己評価法によって

行う。RA の治験で変化に対する感度が高いことが証明されている運動機能評価の AIMS-2 中の身体機能の部分を使用。

⑦急性期反応物質：赤沈あるいは CRP 値

⑧関節の X 線検査

以上 8 項目が指標となる。

(ACR の改善基準)

上記項目のうち、圧痛関節数、腫脹関節数の改善 20% 以上に加え、上記項目 3～7 のうち、20% 以上改善の項目が 3 つ以上。

ACR コアセット：米国リウマチ学会が提唱した治療効果の評価に QOL の概念を取り入れたコアセットと改善基準である¹⁾。評価項目として圧痛と腫脹関節数、患者や医師による疼痛評価、運動機能障害、急性期反応物質の変化、関節 X 線の 8 項目となっている。このコアセットはこれまでの治療者による評価に加え、患者自身が評価する項目も重視されており、臨床研究の評価法として信頼性と妥当性があり、感度が高いことが証明されている²⁾。またコアセットによる国際的な臨床共同研究も進められている。

2. QOL の評価：厚生省リウマチ調査研究事業団 QOL 班作成の AIMS-2 日本語版(資料)にてアンケート調査を行う。共に介入(治療)前、介入 3 ヶ月後、6 ヶ月後、9 ヶ月後、1 年後に評価を行う。

AIMS-2 (Arthritis Impact Measurement Scales version 2)^{3)~4)} : AIMS-2 は Meenan RF が提唱し、RA の QOL 質問紙として機能的障害の評価、社会的障害の評価、精神的障害の評価について組み合わせて用いられている。内容は移動能、歩行能、手指機能、上肢、身辺、家事、社交、支援、痛み、職業、緊張、気分の 12 尺度からなり、新たに健康状態への満足度、障害の疾患起因度、障害の改善優先度に関する質問を備えており、RA の QOL 質問紙としては各国語に訳され、国際的に広く用いられている。日本語版 AIMS-2 は厚生省リウマチ調査研究事業団 QOL 班が日本語版に訳したもので、今回、我々は ACR コアセットと AIMS-2 日本語版による QOL 評価法を用い鍼治療の効果について検討した。

4. 中止・脱落

(1)中止の場合

- 1) 同意の撤回があった場合
- 2) 他疾患の併発のため試験の継続が困難と判断された場合
- 3) 有害事象の発現のため試験の継続が困難と判断された場合
- 4) プレドニン量が 10mg/日以上となった場合
- 5) 手術適応となり入院を余儀なくされた場合

(2)脱落の場合：脱落した症例については、手紙・電話などで追跡調査を行い、転帰有害事象の有無などを明らかにし、症例報告書に記載する。

5. 組織

責任者および担当者

試験責任者：山本一彦

試験実施責任者：磯部秀之

データ解析担当者：沢田哲治

試験実施者

岐阜大学医学部附属病院：赤尾清剛、福田一典、藤原久義

埼玉医科大附属 東洋医学外来：山口 智、小俣 浩、鈴木輝彦

東京女子医科大附属 東洋医学研究所：吉川 信、武内正憲、代田文彦

東京大学医学部附属病院 アレルギー・リウマチ内科：粕谷大智、沢田哲治、磯部秀之、山本一彦

6. 倫理面への配慮

被験者への権利保護

(1)本試験は日本語版 GCP にもとづき、試験開始に先立ち患者本人に下記の内容を説明し文書により治療への参加について、自由意志による同意を得るものとする。

- 1) 当該研究が試験を目的とするものである旨。
- 2) 試験の目的。
- 3) 試験責任者の氏名、職名及び連絡先。
- 4) 試験の方法。
- 5) 予想される治療法の効果及び予測される被験者に対する不利益。
- 6) 他の治療法の効果に関する事項。
- 7) 試験に参加する期間。
- 8) 試験の参加を何時でも取りやめることができる旨。

9)試験に参加しないこと、又は参加を取りやめることにより被験者が不利益な取り扱いを受けないこと。

10)被験者の秘密が保全されることを条件に、モニター、監査担当者及び試験倫理審査委員会が原資料を閲覧できる旨。

11)被験者に係る秘密が保全される旨。

12)健康被害が発生した場合における東大病院の連絡先。

13)健康被害が発生した場合に必要な治療が行われる旨。

14)健康被害の補償に関する事項。

15)当該治験に係る必要な事項。

(2)その他

原則として各施設の倫理審査委員会において本試験の審議を行う。

7. 試験の安全性を確保するための事項

(1)重篤な有害事象

治療期間中に重篤な有害事象が発現した場合には、以下の手続きに従う。ただし、重篤な有害事象とは以下に示す、あらゆる好ましくない事象を示す。

1)死にいたるもの

2)生命を脅かすもの

3)治療のために入院が必要となるもの

4)永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの

5)先天異常を来するもの

6)上記 1)～5)のような結果にいたらぬように処置を必要とするような事象の場合。

(2)有害事象発生の場合の補償

本試験は病院加入の賠償責任保険により担保されるものとする。

以上のように十分なインフォームドコンセントを取るように配慮した。

8. 統計解析

(1)2群間の背景因子の比較可能性については、データの性質に応じて、t 検定、Mann-Whitney の U 検定、X² 検定、Fisher の直接法の中より、適切な方法を取り有意水準は $P < 0.15$ とした。

(2)主要評価項目の ACR コアセットは ACR 改善基準に基づき評価。

(3)ACR コアセットの各項目については Repeated Measure ANOVA による 2 群間の多重比較を行い、95%信頼区間を求める。

(4)QOL 評価の AIMS-2 質問紙については、Repeated Measure ANOVA による 2 群間の多重比較を行い、95%信頼区間を求める。

(5)また AIMS-2 の各項目の動きの推定を行い 95%信頼区間を求める。

(6)安全性については有害事象の各群の発現率を算出し、95%信頼区間を求める。

なお、データ処理には SAS Institute 社製 Stat View for windows version 5 および Microsoft 社製 Excel for windows98 を用いた。

C. 研究結果

1) 症例の収集

文書により同意を得られ、ランダムによる割付が行われた。平成 13 年 12 月時点で症例は A 群 (薬物療法群) 49 例、B 群 (鍼灸治療併用群) 69 例で合計 118 例である。経過中に A 群の 2 例が脱落 (1 例: 来院困難なため、1 例: ステロイド量が 10mg 以上となったため) し、B 群の 1 例が脱落 (手術のため) した。よって介入 9 ヶ月時には A 群 (薬物療法群) 47 例、B 群 (鍼灸治療併用群) 68 例となり計 115 例が解析の対象となった。

2) 背景因子

症例の背景因子は、ほとんどの項目において有意差はみられなかったが、腫脹関節数、医師による VAS、ADL において群間のばらつき ($P < 0.15$) がみられた。

3) ACR コアセットの改善について

(1) 圧痛関節数の変化

圧痛関節数は 9 ヶ月時において A 群が 17.5→16 (91%) へ、B 群が 19→15 (79%) と B 群の鍼灸併用群がコアセット基準の 20% 以上の圧痛関節数の減少を認めた。ただし 9 ヶ月時点で両群において $P = 0.94$ と有意差は認められなかった。

(2) 腫脹関節数の変化

腫脹関節数は A 群が 9.1→7.6 (84%) へ、B 群が 12.6→10.2 (82%) と両群共 20% 以上の

改善はみられないが、9ヶ月時点で両群間で $P=0.003$ と有意差が認められ、鍼灸併用群が有意に改善を認めた。ただし初診時の背景因子において $P=0.1$ と群間差が認められているため妥当性は疑問である。

(3)赤沈値の変化

赤沈値は A 群が $32.6 \rightarrow 33.2$ (102%) へ、B 群が $42.4 \rightarrow 41.9$ (99%) 両群共 20%以上の改善はみられないが、9ヶ月時点で両群間で $P=0.016$ と有意差が認められた。

(4)患者疼痛 VAS

患者疼痛 VAS は 9ヶ月時において A 群が $5.6 \rightarrow 5.1$ (91%) へ、B 群が $5.9 \rightarrow 4$ (68%) と鍼灸併用群がコアセット基準の 20%以上の改善を認めた。また 9ヶ月時点で両群において $P=0.49$ と有意差は認められないが交互作用が $P=0.005$ で認められた。

(5)患者全体 VAS

患者全体 VAS は 9ヶ月時において A 群が $5.6 \rightarrow 5$ (82%) へ、B 群が $5.9 \rightarrow 3.5$ (59%) と鍼灸併用群がコアセット基準の 20%以上の改善を認めた。また 9ヶ月時点で両群において $P=0.06$ と有意差は認められないが交互作用が $P=0.001$ で認められた。

(6)医師 VAS

医師 VAS は 9ヶ月時において A 群が $5.6 \rightarrow 5$ (89%) へ、B 群が $6.4 \rightarrow 5.2$ (80%) と鍼灸併用群がコアセット基準の 20%以上の改善を認めた。また 9ヶ月時点で両群において $P=0.04$ と有意差が認められた。ただし初診時の背景因子において $P=0.01$ と群間差が認められているため妥当性は疑問である。

(7)ADL

ADL は A 群が $33.8 \rightarrow 30.1$ (89%) へ、B 群が $31.9 \rightarrow 25$ (78%) と鍼灸併用群がコアセット基準の 20%以上の改善を認めた。また 9ヶ月時点で両群において $P=0.005$ と有意差を認めた。ただし初診時の背景因子において $P=0.15$ と群間差が認められているため妥当性は疑問である。

(8)ACR コアセット改善基準による評価

改善基準を満たしている症例(改善例)は、A 群 47 例中 3 例、B 群 68 例中 15 例で、 2×2 カイ二乗検定より $P=0.04$ で両群間において有意差を認め、鍼灸併用群の方が有意に改善

を示した。

4) AIMS-2 の変化

QOL 評価法の AIMS-2 は A 群が $145.4 \rightarrow 138.2$ (95%) へ、B 群が $143.9 \rightarrow 124.2$ (85%) と両群共 20%以上の改善はみられず、9ヶ月時点で両群間で $P=0.15$ と有意差も認められないが、交互作用が $P=0.04$ で認められた。また両群において有意差が認められた項目は上肢機能、痛み、緊張などであった。

D. 考察

1. 鍼灸の臨床研究の背景

Evidence Based Medicine(以下 EBM と略す)など医療では科学的な根拠が強く求められ、鍼灸においても世界的には臨床面における科学的な根拠の提示が求められている。鍼灸が正当で有効な治療法として受け入れられるためには、比較対照群を設けた臨床試験で有効性を証明していく必要があるが、本邦において比較対照群を設けた鍼灸の臨床報告は少ない。また、多施設ランダム化比較試験においてはほとんど行われていない。今後、本邦において医療システムの中に鍼灸治療を位置付けていくためには、質の高い臨床研究の結果が求められる。

今回の研究は、鍼灸臨床の現場で比較的患者数が多い「慢性関節リウマチ」を対象とした多施設ランダム化比較試験を行い、鍼灸治療の有用性を検討することを目的とした。本研究の特徴は医療機関において東洋医学(鍼灸)を行っている施設で、リウマチの専門外来を持ち、リウマチに対して鍼灸の治療頻度が多い施設である、東京大学医学部アレルギー・リウマチ内科、東京女子医科大東洋医学研究所、埼玉医科大東洋医学科、岐阜大学医学部東洋医学講座の 4 施設を共同研究とした。これは症例数を多数得ること、施設によるバイアスを減少させる事、鍼灸臨床の質とともに西洋医学的な評価が鍼灸治療と同時に行われていること等の理由から多施設の共同研究とした。おそらく、このような医療機関において鍼灸の多施設の Randomized Controlled Trial(RCT)の研究は日本で初の試みである。鍼灸の臨床研究として EBM の情報源となるよ

うに計画された、このようなテーマを中心とした研究組織の構築は今までなかったと思われる。

2. 鍼灸治療の効果と臨床研究の評価法について

今回、ACR コアセットと AIMS-2 を用いて鍼灸治療の効果について検討した。その結果、十分に治療の効果を個々の RA 患者さん単位で判定することが可能であり、鍼灸治療の臨床研究でも十分に利用できることが確認された。この ACR コアセットはこれまでの治療者による評価に加え、患者自身が評価する項目も重視されており⁶⁾、臨床研究の評価法として信頼性と妥当性があり、感度が高いことが証明されている^{6)~7)}。また QOL 評価法である AIMS-2 質問紙も多施設による共同研究によって信頼性と妥当性が証明されている^{8)~9)}。鍼灸治療が RA に対し有用性があることを提示するためには、ACR コアセットや AIMS-2 のような臨床研究でよく使用されている評価法を用いた評価が必要となる。

また介入 9 ヶ月時の症例の収集については A 群 (薬物療法群) 49 例、B 群 (鍼灸治療併用群) 69 例であり、合計 118 例 (目標症例 200 例) と症例収集も比較的順調であり、過去の鍼灸関係の比較試験にみられる症例数が少ないという問題はクリアできそうであった。これは本研究の特徴である医療機関において東洋医学 (鍼灸) を行っている施設で、リウマチの専門外来を持つ 4 施設を共同研究としたことが大きいと思われる。今後、1 年間の経過観察を行って結論を出す必要があるが、9 ヶ月時の結果より従来の治療に鍼灸治療を併用することで身体機能低下を抑制し、リウマチ患者の QOL 向上に寄与することが示唆された。

E. 結論

RA に対する薬物療法群と薬物療法に鍼灸治療を併用した群とランダム化比較試験を行い、RA 活動性指標 (ACR コアセット) と QOL (AIMS-2) の変化について検討した。

1. ACR コアセットの改善基準を満たした症例は A 群 (薬物療法群) 47 例中 3 例、B 群 (鍼

灸併用群) 68 例中 15 例で、 $P=0.04$ で両群間において有意差を認め、鍼灸併用群の方が有意に改善を示した。

2. ACR コアセットの中で、B 群 (鍼灸併用群) のみ 20%以上の改善が認められた項目は、圧痛・腫脹関節数、患者疼痛 VAS、患者全体 VAS、医師 VAS、ADL などであった。

3. ACR コアセットの中で、両群において有意差を認めた項目は、腫脹関節数、医師 VAS、ADL であった。

4. AIMS-2 の変化については、両群とも改善を示す傾向であり、両群において有意差が認められた項目は上肢機能、痛み、緊張などであった。

5. RA に対する鍼灸治療の評価法は、現時点では ACR コアセットや AIMS-2 などの QOL 評価が適切と考えられた。

以上、鍼灸治療は RA 患者の QOL 向上に寄与することが示唆され、今後 RA 治療の中においてチーム医療としての位置付けを担うものとする。

参考文献

- 1) Felson DT, et al : The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum*36 : 729-740, 1993
- 2) 近藤啓文 : 慢性関節リウマチの活動性判定 (ACR コアセットなど). *リウマチ* 37 (6) : 825-831, 1997
- 3) Meenan RF et al : AIMS-2 : The content and properties of a revised and expanded Arthritis Impact Measurement Scales Health Status Questionnaire. *Arthritis Rheum*35 : 1-10, 1992
- 4) Meenan RF, Gertman PM, Mason JH : Measuring health status in arthritis : the arthritis Impact Measurement Scales. *Arthritis Rheum*23 : 146-152, 1980
- 5) 近藤啓文. 慢性関節リウマチの活動性判定 (ACR コアセットなど). *リウマチ* 37 (6) : 825-831, 1997
- 6) 安倍達 他. 疾患活動性評価と QOL 評価. *Medicina*32 (13) : 2396-2401, 1995

- 7) 安倍達 他. 慢性関節リウマチの寛解基準. リウマチ科 14 : 135-139, 1995
- 8) 佐藤元 他. AIMS-2 日本語版の作成と慢性関節リウマチ患者における信頼性および妥当性の検討. リウマチ 35 (3) : 566-574, 1995
- 9) 橋本明 他. RA患者のQOL : AIMS-2 改訂日本語版調査書を用いた多施設共同調査成績. リウマチ 41 (1) : 9-24, 2001

2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 浅岡俊之、鈴木輝彦：リウマチ性疾患に対する漢方治療. リウマチ科. 25:61-67, 2001
- 2) 赤尾清剛、福原久義：漢方の臨床. 48: 770-779, 2001
- 3) 磯部秀之、丁宗鐵：東洋医学的発想を生かした治療学 膠原病・リウマチ. JIM. 11: 257-261, 2001

2. 学会発表

- 1) 山口智、小俣浩、鈴木輝彦：他より診療依頼があった患者の実態と鍼灸治療効果について. 日本東洋医学会（札幌市）2001年6月15日～17日
- 2) 小俣浩、山口智、鈴木輝彦：低周波鍼通電刺激が外分泌腺量と顔面部皮膚温度へ及ぼす影響について. サーモロジー学会（つくば市）2001年6月22日～23日
- 3) 吉川信、代田文彦：慢性関節リウマチ患者に対する鍼灸治療の効果の検討（第3報）. 日本東洋医学会（札幌市）2001年6月15日～17日
- 4) 粕谷大智、山本一彦：慢性関節リウマチに対する鍼灸治療. リウマチ学会（東京）2001年5月14日～16日
- 5) 粕谷大智、山本一彦：慢性関節リウマチに対する鍼灸治療（第2報）. 全日本鍼灸学会（大阪）2001年6月8日～10日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

II. 分担研究報告

分担研究報告書

「慢性関節リウマチに対する鍼灸治療の多施設ランダム化比較試験」に関する研究報告

分担研究者 磯部秀之、沢田哲治、粕谷大智 東京大学医学部アレルギーリウマチ内科
藤原久義、福田一典、赤尾清剛 岐阜大学医学部附属病院東京医学講座
鈴木輝彦、山口 智、小俣 浩 埼玉医科大学附属病院東洋医学外来
代田文彦、吉川 信、武内正憲 東京女子医科大学附属病院東洋医学研究所

研究要旨 我々は慢性関節リウマチに対する鍼灸治療の有効性と有用性および安全性を、外来にて薬物療法を行っている群を対照とした多施設ランダム化比較試験により検討した。鍼灸臨床研究において重要な endpoint（評価項目）は 1.ACR コアセット（アメリカリウマチ学会提唱の活動性指標）による改善基準と、2.RA の QOL 評価法である AIMS-2 日本語版を用い、介入（治療法）については、リウマチの病期別に患者の活動性や機能障害を考慮しながら局所と全身の治療を行えるように病期別治療法チャートを作成し、患者の病態に応じて統一した治療法にした。研究結果としては、1. 症例の収集については A 群（薬物療法群）49 例、B 群（鍼灸治療併用群）69 例で合計 118 例で、経過中 3 例が脱落となり、介入 9 ヶ月時には A 群（薬物療法群）47 例、B 群（鍼灸治療併用群）68 例で計 115 例が解析の対象となった。症例背景因子としてほとんどの項目において有意差はみられなかったが、腫脹関節数、医師による VAS、ADL において群間のばらつき ($P < 0.15$) がみられた。2. ACR コアセット改善基準を満たしている症例（改善例）は、A 群 47 例中 3 例、B 群 68 例中 15 例で、 2×2 カイ二乗検定より $P = 0.04$ で両群間において有意差を認め、鍼灸併用群の方が有意に改善を示した。3. ACR コアセット項目の圧痛関節数は、9 ヶ月時において鍼灸併用群がコアセット基準の 20% 以上の圧痛関節数の減少を認めた。9 ヶ月時点で両群において $P = 0.94$ と有意差は認められなかった。4. 腫脹関節数は両群共 20% 以上の改善はみられないが、9 ヶ月時点で両群間で $P = 0.003$ と有意差が認められ、鍼灸併用群が有意に改善を認めた。5. 赤沈値は両群共 20% 以上の改善はみられないが、9 ヶ月時点で両群間で $P = 0.016$ と有意差が認められた。6. 患者疼痛 VAS は 9 ヶ月時において鍼灸併用群がコアセット基準の 20% 以上の改善を認めた。また 9 ヶ月時点で両群において $P = 0.49$ と有意差は認められないが交互作用が $P = 0.005$ で認められた。7. 患者全体 VAS は 9 ヶ月時において鍼灸併用群がコアセット基準の 20% 以上の改善を認めた。また 9 ヶ月時点で両群において $P = 0.06$ と有意差は認められないが交互作用が $P = 0.001$ で認められた。8. 医師 VAS は 9 ヶ月時において鍼灸併用群がコアセット基準の 20% 以上の改善を認めた。また 9 ヶ月時点で両群において $P = 0.04$ と有意差が認められた。9. ADL は 9 ヶ月時において鍼灸併用群がコアセット基準の 20% 以上の改善を認めた。また 9 ヶ月時点で両群において $P = 0.005$ と有意差を認めた。10. AIMS-2 による QOL 変化：AIMS-2 は両群共 20% 以上の改善はみられず、9 ヶ月時点で両群間で $P = 0.15$ と有意差も認められないが、交互作用が $P = 0.04$ で認められた。以上の結果からリウマチに対する鍼灸臨床での評価項目（endpoint）は、ACR コアセットによる改善基準と AIMS-2 のような QOL 評価法などが、現時点では鍼灸治療の効果を客観的に評価できるものであり、本研究に用いることでより EBM の強い事例を提供することが可能となることが示唆された。また介入 9 ヶ月時の症例の収集については A 群（薬物療法群）49 例、B 群（鍼灸治療併用群）69 例であり、合計 118 例（目標症例 200 例）と症例収集も比較的順調であり、過去の鍼灸関係の比較試験にみられる症例数が少ないという問題はクリアできそうであった。これは本研究の特徴である医療機関において東洋医学（鍼灸）を行っている施設で、リウマチの専門外来を持ち、リウマチに対して鍼灸の治療頻度が多い施設である、東京大学医学部アレルギー・リウマチ内科、東京女子医科大東洋医学研究所、埼玉医科大東洋医学科、岐阜大学医学部東洋医学講座の 4 施設を共同研究としたことが大きいと思われた。今後、1 年間の経過観察を行って結論を出す必要があるが、9 ヶ月時の結果より従来の治療に鍼灸治療を併用することで身体機能低下を抑制し、リウマチ患者の QOL 向上に寄与することが示唆された。

A. 研究目的

1. 慢性関節リウマチに対する鍼灸治療の有効性と有用性および安全性を、外来にて薬物療法を行っている群を対照とした多施設ランダム化比較試験により検討することを主目的とする。

2. 多施設のランダム化比較試験のプロトコルを完成することで、今後、本邦で鍼灸に係るランダム化比較試験を行う際の参考となり、デザイン、実施、解析、解釈、報告に役立つことも目的とする。

3. 慢性関節リウマチは、quality of life (以下 QOL と略す) や社会活動性の低下を招き、大きな疾病負担を有している。厚生省の調査によれば骨関節・リウマチ性疾患は脳血管障害と並んで、肢体不自由の主要を占めており、脳卒中、老衰、転倒骨折に続く寝たきりの原因の第4位を占めている。一方、厚生省が毎年行っている国民健康調査によればリウマチ患者の3~10%は医療機関と併せて鍼灸・マッサージの治療を受けており、臨床上疼痛の軽減や可動域の拡大などを認めており、QOL向上に役立っている。しかし、鍼灸の効果についての文献は少なく、多くはその質に問題があると指摘されている。本研究を行うことで、リウマチ治療のプログラムの一つとして位置付ける基礎となることが期待でき、リウマチのQOLの向上に対し貢献できる。

4. 上述のような多施設のランダム化比較試験が行われれば、EBMに具体的な情報を提供することが可能となり、教育効果の向上が期待できる。

B. 研究方法

慢性関節リウマチに対する鍼灸治療の多施設ランダム化比較試験のプロトコル

1. 対象：外来通院中の慢性関節リウマチ患者；背景因子のばらつきを最低限に抑えるため以下の基準を設けた。(1)通院可能であること (2)対象年齢を20~75歳とする (3)発症後2年以上を対象とする (4)ステロイドの量を10mg/日以上投与されている患者は対象外とする。

2. 試験デザイン

(1)群の構成：以下の2群をもうけ比較する。

1) 外来にて薬物療法を行っている薬物療法群 (A群)

2) 外来にて薬物療法+鍼治療を行っている鍼治療併用群 (B群)

(2)ランダム割付け

ランダム化割付けは患者ID番号一桁が偶数の患者はA群、奇数の患者はB群で振り分けを行う。

(3)マスキング

被験者および施術担当者に対するマスキングは行わない。評価者は医師とし、被験者が何れの群に割り付けられたかについてはマスクされた状態で評価を行う。

(4)目標症例：200例 各施設50例 (各群25例づつ)

(5)試験実施期間：2000年(平成12年)5月1日から2003年(平成15年)3月31日

3. 試験スケジュール (資料1から2)

(1)医師による適応の確認

①試験開始時の評価 (資料3から8)

②説明・同意書の確認 (資料9)

③QOL質問表の記入の依頼

(2)割付け

患者ID番号一桁が偶数の患者はA群、奇数の患者はB群で振り分け、B群に関しては鍼治療担当者に連絡、施術担当者が鍼治療を行う。

(3)介入 (治療法)

1) 薬物療法群 (A群) は定期的に外来で薬物療法を受ける。試験中の薬物の種類の変更、量の増減については外来担当医師に一任する (症例報告書に記載)。ただし、ステロイドの量が1日10mg以上となった症例は脱落とする。

2) +鍼治療併用群 (B群) は薬物療法は外来で従来通り受け、週1回の鍼治療を受ける。

鍼治療：鍼灸治療はRA患者、個々に応じ関節の障害程度と全身状態を考慮しながら治療方針を立てた。関節局所については器質的変化や活動性の程度を把握し、各関節ごとに病期別に対する治療を、全身状態は発熱の有無、疲労度などを確認しながら刺激量を考慮し、不定愁訴や薬物の副作用と思われる胃腸障害

や骨粗鬆症による背腰部痛に対して、週1回から2週に1回の間隔で治療を行い、約1年間経過観察をする。関節の病期別治療チャートは、RAの病期を4つに分け対応して選択すべき治療について示している。資料10から13に各関節ごとの病期別プログラムを示す。

3) 観察方法および評価項目 (endpoint) (資料14)

評価項目 (endpoint)

(1) ACR 活動性指標 (アメリカリウマチ学会提唱の活動性指標) および改善基準¹⁾

(内容)

- ① 圧痛関節数：68 関節数について関節の圧迫、触診によって圧痛の有無を判断する。
 - ② 腫脹関節数：66 関節 (股関節を除く) について有無を判断する。
 - ③ 患者による疼痛の評価：現在の痛みのレベルを10cmの水平線に現す (VAS)。
 - ④ 患者による全般的評価：関節炎の状態についての全体的な評価を患者が行う。10cmの水平線上に×マークをつけてもらう。
 - ⑤ 医師による全般的評価：病気の活動性を10cmの水平線に現す。
 - ⑥ 運動機能障害：患者の自己評価法によって行う。RAの治験で変化に対する感度が高いことが証明されている運動機能評価の AIMS-2 中の身体機能の部分を使用。
 - ⑦ 急性期反応物質：赤沈あるいは CRP 値
 - ⑧ 関節の X線検査
- 以上8項目が指標となる。

(ACRの改善基準)

上記項目のうち、圧痛関節数、腫脹関節数の改善20%以上に加え、上記項目3~7のうち、20%以上改善の項目が3つ以上。

ACR コアセット：米国リウマチ学会が提唱した治療効果の評価に QOL の概念を取り入れたコアセットと改善基準である¹⁾。評価項目として圧痛と腫脹関節数、患者や医師による疼痛評価、運動機能障害、急性期反応物質の変化、関節 X線の8項目となっている。このコアセットはこれまでの治療者による評価に加え、患者自身が評価する項目も重視されており、臨床研究の評価法として信頼性と妥当性があり、感度が高いことが証明されている²⁾。またコアセットによる国際的な臨床共同研究

も進められている。

(2) QOL の評価：AIMS-2 日本語版 (資料15) にてアンケート調査を行う。共に介入 (治療) 前、介入3ヶ月後、6ヶ月後、9ヶ月後、1年後に評価を行う。

AIMS-2 (Arthritis Impact Measurement Scales version 2)^{3)~4)} : AIMS-2 は Meenan RF が提唱し、RA の QOL 質問紙として機能的障害の評価、社会的障害の評価、精神的障害の評価について組み合わせて用いられている。内容は移動能、歩行能、手指機能、上肢、身辺、家事、社交、支援、痛み、職業、緊張、気分の12尺度からなり、新たに健康状態への満足度、障害の疾患起因度、障害の改善優先度に関する質問を備えており、RA の QOL 質問紙としては各国語に訳され、国際的に広く用いられている。日本語版 AIMS-2 は厚生省リウマチ調査研究事業団 QOL 班が日本語版に訳したもので、今回、我々は ACR コアセットと AIMS-2 日本語版による QOL 評価法を用い鍼灸治療の効果について検討した。

4. 中止・脱落

(1) 中止の場合

- 1) 同意の撤回があった場合
- 2) 他疾患の併発のため試験の継続が困難と判断された場合
- 3) 有害事象の発現のため試験の継続が困難と判断された場合
- 4) プレドニン量が10mg/日以上となった場合
- 5) 手術適応となり入院を余儀なくされた場合

(2) 脱落の場合：脱落した症例については、手紙・電話などで追跡調査を行い、転帰有害事象の有無などを明らかにし、症例報告書に記載する。

5. 組織

責任者および担当者

試験責任者：山本一彦

試験実施責任者：磯部秀之

データ解析担当者：沢田哲治

試験実施者：

岐阜大学医学部附属病院：赤尾清剛、福田

一典、藤原久義

埼玉医科大学附属東洋医学外来：山口 智、
小俣 浩、鈴木輝彦

東京女子医科大学附属東洋医学研究所：吉
川 信、武内正憲、代田文彦

東京大学医学部アレルギーリウマチ内科：
粕谷大智、沢田哲治、磯部秀之、山本一彦

6. 倫理面への配慮

被験者への権利保護

(1)本試験は日本語版 GCP にもとづき、試験開始に先立ち患者本人に下記の内容を説明し文書により治療への参加について、自由意志による同意を得るものとする。

- 1)当該研究が試験を目的とするものである旨。
- 2)試験の目的。
- 3)試験責任者の氏名、職名及び連絡先。
- 4)試験の方法。
- 5)予想される治療法の効果及び予測される被験者に対する不利益。
- 6)他の治療法の効果に関する事項。
- 7)試験に参加する期間。
- 8)試験の参加を何時でも取りやめることができる旨。
- 9)試験に参加しないこと、又は参加を取りやめることにより被験者が不利益な取り扱いを受けないこと。
- 10)被験者の秘密が保全されることを条件に、モニター、監査担当者及び試験倫理審査委員会が原資料を閲覧できる旨。
- 11)被験者に係る秘密が保全される旨。
- 12)健康被害が発生した場合における東大病院の連絡先。
- 13)健康被害が発生した場合に必要な治療が行われる旨。
- 14)健康被害の補償に関する事項。
- 15)当該治験に係る必要な事項。
- (2)その他

原則として各施設の倫理審査委員会において本試験の審議を行う。

7. 試験の安全性を確保するための事項

(1) 重篤な有害事象

治療期間中に重篤な有害事象が発現した場合には、以下の手続きに従う。ただし、重篤な有害事象とは以下に示す、あらゆる好ましく

ない事象を示す。

- 1) 死にいたるもの
 - 2) 生命を脅かすもの
 - 3) 治療のために入院が必要となるもの
 - 4) 永続的または顕著な障害・機能不全に陥るもの
 - 5) 先天異常を来するもの
 - 6) 上記 1)～5) のような結果にいたらぬように処置を必要とするような事象の場合。
- (2) 有害事象発生の場合の補償
本試験は病院加入の賠償責任保険により担保されるものとする。
以上のように十分なインフォームドコンセントを取るよう配慮した。

8. 統計解析

- (1) 2群間の背景因子の比較可能性については、データの性質に応じて、t 検定、Mann-Whitney の U 検定、X² 検定、Fisher の直接法の中より、適切な方法を取り有意水準は $P < 0.15$ とした。
- (2) 主要評価項目の ACR コアセットは ACR 改善基準に基づき評価。
- (3) ACR コアセットの各項目については Repeated Measure ANOVA による 2群間の多重比較を行い、95%信頼区間を求める。
- (4) QOL 評価の AIMS-2 質問紙については、Repeated Measure ANOVA による 2群間の多重比較を行い、95%信頼区間を求める。
- (5) また AIMS-2 の各項目の動きの推定を行い 95%信頼区間を求める。
- (6) 安全性については有害事象の各群の発現率を算出し、95%信頼区間を求める。

なお、データ処理には SAS Institute 社製 Stat View for windows version 5 および Microsoft 社製 Excel for windows98 を用いた。

C. 研究結果

1) 症例の収集

資料 16 に今回の Randomized Controlled Trial (RCT) の流れと追跡をフローダイアグラムで示した。文書により同意を得られ、ランダムによる割付が行われた。平成 13 年 10 月時点で症例は A 群 (薬物療法群) 49 例、B

群（鍼灸治療併用群）69例で合計118例である。経過中にA群の2例が脱落（1例：来院困難なため、1例：ステロイド量が10mg以上となったため）し、B群の1例が脱落（手術のため）した。よって介入9ヶ月時にはA群（薬物療法群）47例、B群（鍼灸治療併用群）68例となり計115例が解析の対象となった。

2) 背景因子

症例の背景因子は、年齢、性別、コアセットの圧痛関節数、赤沈値、stage、class、患者疼痛VAS、患者全体VAS、罹病期間、AIMS-2において $P>0.15$ と有意差はみられなかったが、両群間においてばらつき（ $P<0.15$ ）がみられたものは腫脹関節数（ $P=0.1$ ）、医師によるVAS（ $P=0.01$ ）、ADL（ $P=0.15$ ）であった。（資料17）

3) ACR コアセットの変化

(1) 圧痛関節数の変化

圧痛関節数は9ヶ月時においてA群が17.5→16（91%）へ、B群が19→15（79%）とB群の鍼灸併用群がコアセット基準の20%以上の圧痛関節数の減少を認めた。ただし9ヶ月時点で両群において $P=0.94$ と有意差は認められなかった。（資料18）

(2) 腫脹関節数の変化

腫脹関節数はA群が9.1→7.6（84%）へ、B群が12.6→10.2（82%）と両群共20%以上の改善はみられないが、9ヶ月時点で両群間で $P=0.003$ と有意差が認められ、鍼灸併用群が有意に改善を認めた。ただし初診時の背景因子において $P=0.1$ と群間差が認められているため妥当性は疑問である。（資料19）

(3) 赤沈値の変化

赤沈値はA群が32.6→33.2（102%）へ、B群が42.4→41.9（99%）両群共20%以上の改善はみられないが、9ヶ月時点で両群間で $P=0.016$ と有意差が認められた。（資料20）

(4) 患者疼痛VAS

患者疼痛VASは9ヶ月時においてA群が5.6→5.1（91%）へ、B群が5.9→4（68%）と鍼灸併用群がコアセット基準の20%以上の改善を認めた。また9ヶ月時点で両群において $P=0.49$ と有意差は認められないが交互作用が $P=0.005$ で認められた。（資料21）

交互作用（interaction）：分散分析で検定したい2要因が独立していれば、各々の因子を取り上げて議論することができる。しかし、2要因の間に影響がある場合には両者を切り離して議論することはできない。今回のように2要因が互いに影響を与えている場合「交互作用がある」という。具体的には相乗効果。

(5) 患者全体VAS

患者全体VASは9ヶ月時においてA群が5.6→5（82%）へ、B群が5.9→3.5（59%）と鍼灸併用群がコアセット基準の20%以上の改善を認めた。また9ヶ月時点で両群において $P=0.06$ と有意差は認められないが交互作用が $P=0.001$ で認められた。（資料22）

(6) 医師VAS

医師VASは9ヶ月時においてA群が5.6→5（89%）へ、B群が6.4→5.2（80%）と鍼灸併用群がコアセット基準の20%以上の改善を認めた。また9ヶ月時点で両群において $P=0.04$ と有意差が認められた。ただし初診時の背景因子において $P=0.01$ と群間差が認められているため妥当性は疑問である。（資料23）

(7) ADL

ADLはA群が33.8→30.1（89%）へ、B群が31.9→25（78%）と鍼灸併用群がコアセット基準の20%以上の改善を認めた。また9ヶ月時点で両群において $P=0.005$ と有意差を認めた。ただし初診時の背景因子において $P=0.15$ と群間差が認められているため妥当性は疑問である。（資料24）

(8) ACR コアセット改善基準による評価

改善基準を満たしている症例（改善例）は、A群47例中3例、B群68例中15例で、 2×2 カイ二乗検定より $P=0.04$ で両群間において有意差を認め、鍼灸併用群の方が有意に改善を示した。（資料25）

4) AIMS-2 の変化

1. 全体の評価

QOL評価法のAIMS-2はA群が145.4→138.2（95%）へ、B群が143.9→124.2（85%）と両群共20%以上の改善はみられず、9ヶ月時点で両群間で $P=0.15$ と有意差も認められないが、交互作用が $P=0.04$ で認められた。（資

料 26)

2. 各指標の評価

AIMS-2 の 12 指標について各指標の変化を示したものでは、総合得点では上記に示したように両群に有意差は認められないが、その中で鍼灸併用群のみ有意に改善を認めた項目は上肢機能、疼痛、緊張の 3 項目であった。また鍼灸併用群において AIMS-2 質問紙の中に「各項目における患者自身が最も良くなって欲しい」という改善優先度の質問があるが、「良くなって欲しい項目」の上位は疼痛、移動、歩行、上肢機能などであった。今回、鍼灸併用群では、それら項目が他の項目と比べ有意に改善を認めた。(資料 27)

D. 考察

1. 今回の結果から得られた鍼灸治療の効果

慢性関節リウマチは、関節を主症状とする全身性の慢性炎症性疾患である。寛解と増悪を繰り返しながら徐々に進行し、治療しないで放置すると関節の破壊と変形をきたし、日常生活の活動を著しく低下させる。RA 患者の病苦は単に患者の身体面のみにとどまらず、広く精神的、社会的、経済的側面を含む生活全体に及んでいる。近年、このような RA 患者の多面的病苦を QOL (quality of life) の視点から総合的に捉え、これを定量的に測定することにより、患者個人の健康レベルの評価や疾患の臨床経過のフォローアップと治療に役立っていこうとする試みがなされるようになった。

一方、厚生省が毎年行っている国民健康調査によれば RA 患者の 3~10% は医療機関と併せて鍼灸・マッサージの治療を受けており、臨床上疼痛の軽減や可動域の拡大などを認めており、RA 患者の QOL 向上に役立っている。しかし、RA に対する鍼灸の効果についての文献は少なく、多くはその質に問題があると指摘され、EBM (Evidence Based Medicine) の提示が求められている。今回、我々は RA に対する鍼灸治療の効果について薬物療法群と薬物療法に鍼灸治療を併用した群のランダム化比較試験を行い QOL の観点から検討した。その結果、ACR コアセットの改善基準を満たした症例は A 群 (薬物療法群) 47 例中 3 例、B 群 (鍼灸併用群) 68 例中 15 例で、 $P=0.04$

で両群間において有意差を認め、鍼灸併用群の方が有意に改善を示した。また ACR コアセットの中で、B 群 (鍼灸併用群) のみ 20% 以上の改善が認められた項目は、圧痛・腫脹関節数、患者疼痛 VAS、患者全体 VAS、医師 VAS、ADL などであった。

また、QOL 評価法の AIMS-2 質問紙の変化については両群とも改善を示す傾向であり、群間で有意差が認められた項目は上肢機能、痛み、緊張などであった。

社団法人 日本リウマチ友の会発行の「2000 年リウマチ患者の実態」⁵⁾の中で、RA 患者の 3 大つらいことは「激しい痛みが直らない」49.7%、「何かにつけて人手を頼むとき」40.5%、「冠婚葬祭、近所付き合いができない」26.3% (重複回答) となっており、「痛みが辛い」を約半数の患者が訴えている。痛みは著しく RA 患者の QOL を低下させる。RA 患者は通常、外来において疼痛や炎症のコントロールのため薬物療法や関節注射などの治療を行っており、疼痛に関してはある程度コントロールされているが、やはり「だるい」「鈍痛」「しびれ」「抜けるような痛み」「こり感」などの愁訴を訴えているのが現状である。今回、薬物療法群と薬物療法に鍼灸治療を併用した群の比較において、ACR コアセットの患者疼痛評価や AIMS-2 の疼痛項目が鍼灸併用群において有意に改善を示した。このことは従来の治療法に鍼灸治療を併用することで、RA 患者の一番悩みである「痛み」をさらに軽減させる有益性が示唆された。

我々の鍼灸治療の考え方は、現代医学的に RA 患者の病態を把握し、個々の RA 患者の病期にあわせた治療法を行っている。これは RA の痛みとこわばり感を軽減させ、関節機能を維持強化することであり、炎症の鎮静化を図り、変形、拘縮、強直の予防が大きな治療目的となる。今回、AIMS-2 質問紙で緊張、痛み、上肢機能等の項目に有意差を認めたことは、鍼灸治療は RA 患者の身体機能の低下を予防することはもちろん、血行改善や精神的安定も得られ、RA 患者の QOL 向上に寄与するものと考えられる。

RA に対する治療は医師はもとより、看護師、PT、OT、MSW などの専門職がチーム医療として RA 患者の QOL 向上を目指していくべきであ

り、今後、鍼灸治療が RA 治療のチーム医療の中に位置付くためにも、鍼灸治療が RA 治療のどの部分で関われるかを明確に提示し、鍼灸師自身が医師、コメディカル・スタッフとの円滑な連携プレーを行う能力を持ち、検査データや病態を正確に判読、判断して対応できる知識を得ることが重要であると思われる。

2. 鍼灸臨床研究の評価法 (endpoint) について

鍼灸治療の臨床研究を行う際に問題となるのは評価法をどうするかである。特に RA に関しては、RA の活動性や QOL の評価も含めて、RA の患者の病状、治療反応性を評価する上で、転帰 (outcome) を反映させる臨床での評価法が必要となる。RA の疾患活動性をよく反映し、変動し、他の臨床試験でも用いられている評価法が理想である。

昨今 RA に対する治療目的として、RA 患者の機能と満足感または健康感、すなわち quality of life : QOL を最大限に高めることが重視されてきた。今後、鍼灸治療が RA の治療の一つとして QOL 向上に寄与することが位置付けられるためにも、ACR コアセットや AIMS-2 などによる QOL の観点から総合的にみた評価法による臨床研究が求められていると考える。

今回、ACR コアセットと AIMS-2 を用いて鍼灸治療の効果について検討した。その結果、十分に治療の効果を個々の RA 患者さん単位で判定することが可能であり、鍼灸治療の臨床研究でも十分に利用できることが確認された。この ACR コアセットはこれまでの治療者による評価に加え、患者自身が評価する項目も重視されており⁶⁾、臨床研究の評価法として信頼性と妥当性があり、感度が高いことが証明されている^{7)~8)}。また QOL 評価法である AIMS-2 質問紙も多施設による共同研究によって信頼性と妥当性が証明されている^{9)~10)}。鍼灸治療が RA に対し有用性があることを提示するためには、ACR コアセットや AIMS-2 のような臨床研究でよく使用されている評価法を用いた評価が必要となる。

また、RA に対する鍼灸治療の有効性と有用性を検討するためには、長期間の観察が必要である。RA のように増悪、緩解を繰り返す慢

性疾患では直後効果や炎症反応について判定することが、どれ程意味のあることか疑問視されている。現在、RA に対し薬物療法やリハビリテーションの効果についても、1年以上の経過観察による評価を行っている^{11~12)}。したがって鍼灸の臨床研究も最低1年間以上の長期にわたる観察が必要であると思われる。

3. 鍼灸臨床研究における介入について

鍼灸の臨床研究については数多くの報告があり、最近ではランダム化比較試験の報告も増加傾向である。米国医学図書館の文献データベースである Medline を用いて acupuncture (鍼) の Randomized Controlled Trial (RCT) の検索を行うと、文献数は 397 件に達している (2001 年 9 月時点)。また、Evidence based medicine (EBM) の代表的なデータベースの一つであるコクラン・ライブラリ¹³⁾の臨床試験データベースに登録されている鍼関係のランダム化されたものは 1048 件が抽出される。このように相当数の RCT が既に行われているが、この中に日本で行われた RCT は殆ど存在していない。また以前からの指摘に挙げられている介入 (治療法) について、未だに適切な方法に関する共通理解は得られていないのが現状である。今回のように多施設での比較試験を行うに際しても、治療方法 (介入) をどのように統一するかが重要な問題であった。過去の鍼灸関係での多施設ランダム化比較試験の介入を見る限り、治療する刺激部位 (経穴) を決めておいて対象となった症例すべてに、この刺激部位を用いるという統一した介入にしてしまうと、介入による変化を検出できる可能性は示唆されるが、群間の検討には十分な感度が得られなかった。その原因として薬物の刺激量は服用量としてほぼ単一の変数として検討できるが、鍼施術に関わる変数は単純に考えても、①経穴、②刺鍼深度、③刺激方法、④刺激時間、⑤使用鍼と多岐にわたる。これらの因子を考慮に入れて介入を決めていかなければ、治療法を統一することにはリスクが伴うことが考えられる。

昨今、鍼灸治療の方式の介入を高めるために BRITS (Birch relevant and irrelevant treatment selection) という方式が提案さ

れている¹⁴⁾。これは鍼灸臨床研究の介入について適切な鍼療法の設定には、①評価しようとする鍼治療の方式（流派など）による臨床テキストから、どのような治療（経穴、刺激方法、治療頻度、回数など）が推奨されているか調査する。②他の流派などの臨床テキストがどのような経穴を推奨しているか調査したほうが良い。③パイロット研究で治療方式の適切さをチェックして、フルサイズの研究に向けて調整する。というプロセスをたどるという方法である。今回、我々の鍼灸治療の介入はこの提案に基づき調査を行った。すなわち、事前に4施設において臨床経験からリウマチの病期別に活動性や機能障害を考慮し、それぞれに対応して選択する治療法を考案し、パイロット・スタディで治療方法の適切さを確認し、4施設によって共通のRA治療法を確認するに至った。RA患者の病態や病期に応じて変動可能な治療法であり、4施設がこの病期別治療法を土台にし、RA治療を行うことでRCTの内部妥当性（比較可能性）と外部妥当性（一般化可能性）が高まるものと考えた。

また介入9ヶ月時の症例の収集についてはA群（薬物療法群）49例、B群（鍼灸治療併用群）69例であり、合計118例（目標症例200例）と症例収集も比較的順調であり、過去の鍼灸関係の比較試験にみられる症例数が少ないという問題はクリアできそうであった。これは本研究の特徴である医療機関において東洋医学（鍼灸）を行っている施設で、リウマチの専門外来を持つ4施設を共同研究としたことが大きいと思われた。今後、1年間の経過観察を行って結論を出す必要があるが、9ヶ月時の結果より従来の治療に鍼灸治療を併用することで身体機能低下を抑制し、リウマチ患者のQOL向上に寄与することが示唆された。

E. 結論

RAに対する薬物療法群と薬物療法に鍼灸治療を併用した群とランダム化比較試験を行い、RA活動性指標（ACRコアセット）とQOL（AIMS-2）の変化について検討した。

1. ACRコアセットの改善基準を満たした症例はA群（薬物療法群）47例中3例、B群（鍼灸併用群）68例中15例で、 $P=0.04$ で両群間において有意差を認め、鍼灸併用群の方が有

意に改善を示した。

2. ACRコアセットの中で、B群（鍼灸併用群）のみ20%以上の改善が認められた項目は、圧痛・腫脹関節数、患者疼痛VAS、患者全体VAS、医師VAS、ADLなどであった。

3. ACRコアセットの中で、両群において有意差を認めた項目は、腫脹関節数、医師VAS、ADLであった。

4. AIMS-2の変化については、両群とも改善を示す傾向であり、両群において有意差が認められた項目は上肢機能、痛み、緊張などであった。

5. RAに対する鍼灸治療の評価法は、現時点ではACRコアセットやAIMS-2などのQOL評価が適切と考えられた。

以上、現時点では介入9ヶ月時であり、症例数も目標症例数に満たしていないが、鍼灸治療はRAのQOL向上に寄与することが示唆され、今後チーム医療の中の位置付けを担うものと考えられる。

参考文献

- 1) Felson DT, et al : The American College of Rheumatology preliminary core set of disease activity measures for rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheum.* 36 : 729-740, 1993
- 2) 近藤啓文 : 慢性関節リウマチの活動性判定（ACRコアセットなど）. *リウマチ* 37(6) : 825-831, 1997
- 3) Meenan RF et al : AIMS-2 : The content and properties of a revised and expanded Arthritis Impact Measurement Scales Health Status Questionnaire. *Arthritis Rheum* 35 : 1-10, 1992
- 4) Meenan RF, Gertman PM, Mason JH : Measuring health status in arthritis : the arthritis Impact Measurement Scales. *Arthritis Rheum* 23 : 146-152, 1980
- 5) 社団法人日本リウマチ友の会 : 2000年リウマチ白書—リウマチ患者の実態— : 流 211号, 2000
- 6) 近藤啓文. 慢性関節リウマチの活動性判定（ACRコアセットなど）. *リウマチ* 37(6) : 825-831, 1997
- 7) 安倍達 他. 疾患活動性評価とQOL評価.

- Medicina32 (13) : 2396-2401, 1995
- 8) 安倍達 他. 慢性関節リウマチの寛解基準. リウマチ科 14 : 135-139, 1995
- 9) 佐藤元 他. AIMS-2 日本語版の作成と慢性関節リウマチ患者における信頼性および妥当性の検討. リウマチ 35 (3) : 566-574, 1995
- 10) 橋本明 他. RA患者のQOL : AIMS-2 改訂日本語版調査書を用いた多施設共同調査成績. リウマチ 41 (1) : 9-24, 2001
- 11) 近藤啓文: 抗リウマチ薬の臨床評価. 臨床医薬 12 (8) : 1513-1529, 1996
- 12) 柏崎禎夫 他: 慢性関節リウマチに対するオーラノフィンとメトトレキサートによる併用療法の検討—多施設共同研究—. リウマチ 36 (3) : 528-544, 1996
- 13) The Cochran Library, issue3, 2001. Oxford: Update Software, ISSN 1464-780X
- 14) Stux G, Birch S. Proposed standards of acupuncture treatment for clinical studies. In: Stux G and Hammerschlag R editors. Clinical Acupuncture Scientific Basis. Berlin: Springer Verlag: 171-185, 2001

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 浅岡俊之、鈴木輝彦: リウマチ性疾患に対する漢方治療. リウマチ科. 25:61-67, 2001
- 2) 赤尾清剛、福原久義: 漢方の臨床. 48: 770-779, 2001
- 3) 磯部秀之、丁宗鐵: 東洋医学的発想を生かした治療学 膠原病・リウマチ. JIM. 11: 257-261, 2001

2. 学会発表

- 1) 山口智、小俣浩、鈴木輝彦: 他より診療依頼があった患者の実態と鍼灸治療効果について. 日本東洋医学会 (札幌市) 2001年6月15日~17日
- 2) 小俣浩、山口智、鈴木輝彦: 低周波鍼通電刺激が外分泌腺量と顔面部皮膚温度へ及ぼす影響について. サーモロジー学会 (つくば市) 2001年6月22日~23日

- 3) 吉川信、代田文彦: 慢性関節リウマチ患者に対する鍼灸治療の効果の検討 (第3報). 日本東洋医学会 (札幌市) 2001年6月15日~17日
- 4) 粕谷大智、山本一彦: 慢性関節リウマチに対する鍼灸治療. リウマチ学会 (東京) 2001年5月14日~16日
- 5) 粕谷大智、山本一彦: 慢性関節リウマチに対する鍼灸治療 (第2報). 全日本鍼灸学会 (大阪) 2001年6月8日~10日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし