201229028A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
（免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業）

我が国における関節リウマチ治療の標準化に関する多層的研究

平成24年度　総括・分担研究報告書

平成25年3月

研究代表者　宮　坂　信　之

目　　次

Ⅰ．構成員名簿・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ *1*

Ⅱ．総括研究報告　　研究代表者　宮坂信之

我が国における関節リウマチ治療の標準化に関する多層的研究・・・・・・・・・・ *7*

（研究代表者）東京医科歯科大学大学院膠原病・リウマチ内科学　教授　宮坂信之

Ⅲ．分担研究報告

【ＲＡ診療ガイドライン作成分科会】　分科会長　山中　寿

1．診療ガイドライン作成方法論の検討・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・*13*

系統的レビューに基づく関節リウマチ診療ガイドラインの作成

（研究分担者）京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野　教授　中山健夫

2．関節リウマチ診療ガイドライン作成分科会：方針と進捗状況・・・・・・・・・・・*18*

（分科会長・研究分担者）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　山中　寿

【ＲＡ臨床疫学データベース構築分科会】　分科会長　針谷正祥

1．活動性早期RA患者におけるMTXをアンカードラッグとする計画的強化治療の有効性と安全性に関するランダム化並行群間比較試験（活動性早期RA強化治療試験）・・・・・・・*23*

（分科会長・研究分担者）東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座　教授　針谷正祥

2．中・高疾患活動性関節リウマチ患者における「目標達成に向けた治療」に関する臨床疫学的研究（T2T疫学研究）・・・・ *27*

（分科会長・研究分担者）東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座　教授　針谷正祥

3．関節リウマチにおける合併症に関する研究（COMORA試験）・・・・・・・・・・・・ *31*

（分科会長・研究分担者）東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座　教授　針谷正祥

【ＲＡ診療拠点病院ネットワーク構築分科会】　分科会長　小池隆夫

1．関節リウマチ診療拠点病院ネットワークの構築・・・・・・・・・・・・・・・・・・*35*

（分科会長・研究分担者）北海道大学　名誉教授／NTT東日本札幌病院　院長　小池隆夫

２．滑膜病変評価における検者間再現性の検討ならびに主要評価項目の同定・・・・・３８
（研究協力者）千葉大学医学部附属病院アレルギー・膠原病内科　助教　池田　啓
（分科会長・研究分担者）北海道大学　名誉教授／NTT 東日本札幌病院　院長　小池隆夫
３．関節超音波検査の画像的寛解判断に関する滑膜血流シグナルの意義・・・・・・・４３
（研究協力者）北海道内科リウマチ科病院　院長　谷村一秀
（分科会長・研究分担者）北海道大学　名誉教授／NTT 東日本札幌病院　院長　小池隆夫
４．診療拠点病院ネットワーク構築のための関節超音波検査の標準化と普及活動・・・４５
（研究協力者）東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター　助教　瀬戸洋平
（分科会長・研究分担者）北海道大学　名誉教授／NTT 東日本札幌病院　院長　小池隆夫
５．関節超音波検査を用いた早期関節リウマチの 分類(診断)基準(新 Nagasaki criteria)
の提言とその妥当性の検討・・・・・・・・・・４７
（研究協力者）長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座　教授　川上　純
（分科会長・研究分担者）北海道大学　名誉教授／NTT 東日本札幌病院　院長　小池隆夫

Ⅳ．研究成果の刊行に関する一覧表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・５１

Ⅴ．論文別刷・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・７５

Ⅰ. 構　成　員　名　簿

平成24年度 厚労省指定研究／構成員名簿(研究代表・分担者)

区分	氏名	職名	所　属	所属分科会
研究代表者	宮坂 信之	教授	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	
研究分担者	伊藤 宣	特定准教授	京都大学大学院医学研究科リウマチ性疾患制御学講座	RA診療ガイドライン作成
	遠藤平仁	准教授	東邦大学医学部内科学講座(大森)膠原病科	RA診療ガイドライン作成
	金子祐子	助教	慶應義塾大学医学部リウマチ内科	RA診療ガイドライン作成 RA臨床疫学データベース構築
	鎌谷直之	客員教授	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター	RA診療ガイドライン作成
	川上 純	教授	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座	RA臨床疫学データベース構築 RA診療拠点病院ネットワーク構築(研究協力者)
	川人 豊	准教授	京都府立大学大学院医学研究科免疫内科学	RA診療ガイドライン作成
	岸本暢将	副医長	聖路加国際病院アレルギー膠原病科	RA診療ガイドライン作成
	小池 隆夫	名誉教授	北海道大学大学院医学研究科内科学講座第二内科	RA診療拠点病院ネットワーク構築(分科会長)
	小嶋俊久	講師	名古屋大学医学部附属病院整形外科	RA診療ガイドライン作成
	瀬戸洋平	助教	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター	RA診療ガイドライン作成 RA診療拠点病院ネットワーク構築(研究協力者)
	中山健夫	教授	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野	RA診療ガイドライン作成
	西田圭一郎	准教授	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科人体構成学整形外科	RA診療ガイドライン作成
	針谷 正祥	教授	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座	RA臨床疫学データベース構築(分科会長)
	平田信太郎	講師	産業医科大学医学部第一内科学講座	RA診療ガイドライン作成
	松井 利浩	医長	独立行政法人国立病院機構相模原病院リウマチ科	RA臨床疫学データベース構築
	松下 功	講師	富山大学医学部整形外科	RA診療ガイドライン作成
	山中 寿	教授	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター	RA診療ガイドライン作成（分科会長）

RA診療ガイドライン作成分科会 構成員名簿

区分	氏名	職名	所　属
分科会長	山中 寿	教授	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター
研究分担者	伊藤 宣	特定准教授	京都大学大学院医学研究科リウマチ性疾患制御学講座
	遠藤平仁	准教授	東邦大学医学部内科学講座(大森)膠原病科
	金子祐子*	助教	慶應義塾大学医学部リウマチ内科
	鎌谷直之	客員教授	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター
	川人 豊	准教授	京都府立大学大学院医学研究科免疫内科学
	岸本暢将	副医長	聖路加国際病院アレルギー膠原病科
	小嶋俊久	講師	名古屋大学医学部附属病院整形外科
	瀬戸洋平*	助教	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター
	中山健夫	教授	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野
	西田圭一郎	准教授	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科人体構成学整形外科
	平田信太郎	講師	産業医科大学医学部第一内科学講座
	松下 功	講師	富山大学医学部整形外科
研究協力者	小嶋雅代	准教授	名古屋市立大学大学院医学研究科公衆衛生学分野
	長谷川三枝子	会長	社団法人 日本リウマチ友の会

＊金子先生はRA臨床疫学データベース構築分科会の研究分担者兼務／瀬戸先生はRA診療拠点病院ネットワーク構築分科会の研究協力者兼務

RA臨床疫学データベース構築分科会 構成員名簿

1/2

区分	氏名	職名	所　属
分科会長	針谷 正祥	教授	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座
研究分担者	金子 祐子*	助教	慶應義塾大学医学部リウマチ内科
	川上 純*	教授	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座
	松井 利浩	医長	独立行政法人国立病院機構相模原病院リウマチ科
研究協力者	渥美 達也	教授	北海道大学大学院医学研究科内科学講座・第二内科
	天野 宏一	教授	埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科
	伊藤 聡	診療部長	新潟県立リウマチセンターリウマチ科
	猪尾 昌之	院長	医療法人社団協志会 宇多津浜クリニック
	井畑 淳	助教	横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学
	岩橋 充啓	院長	東広島記念病院リウマチ膠原病センター
	太田 修二	院長	おあしす内科リウマチ科クリニック
	奥田 恭章	副院長	道後温泉病院リウマチセンター内科
	金子 佳代子	医長	草加市立病院膠原病内科
	齋藤 和義	准教授	産業医科大学医学部第1内科学講座
	杉原 毅彦	副部長	東京都健康長寿医療センター膠原病リウマチ科
	田村 直人	先任准教授	順天堂大学医学部膠原病内科
	土橋 浩章	講師	香川大学医学部内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科

＊金子祐子先生はRA診療ガイドライン作成分科会の研究分担者兼務／川上純先生はRA診療拠点病院ネットワーク構築分科会の研究協力者兼務

RA臨床疫学データベース構築分科会 構成員名簿

2/2

区分	氏名	職名	所　属
研究協力者	長坂 憲治	部長	青梅市立総合病院リウマチ・膠原病科
	南木 敏宏	准教授	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座
	野々村 美紀	部長	国家公務員共済組合連合会東京共済病院リウマチ膠原病科
	萩山 裕之	部長	横浜市立みなと赤十字病院膠原病リウマチ内科
	林 太智	准教授	筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー)／ 筑波大学附属病院ひたちなか社会連携教育研究センター
	日高 利彦	所長	善仁会市民の森病院膠原病・リウマチセンター
	平田 真哉	助教	熊本大学医学部附属病院血液内科・膠原病内科・感染免疫診療部
	藤井 隆夫	特定准教授	京都大学大学院医学研究科リウマチ性疾患制御学講座

RA診療拠点病院ネットワーク構築分科会 構成員名簿

区分	氏名	職名	所　属
分科会長	小池 隆夫	名誉教授	北海道大学大学院医学研究科内科学講座第二内科
研究協力者	池田 啓	助教	千葉大学医学部附属病院アレルギー・膠原病内科
	川上 純*	教授	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座
	瀬戸洋平*	助教	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター
	谷村 一秀	理事長 院長	北海道内科リウマチ科病院

＊川上純先生はRA臨床疫学データベース構築分科会の研究分担者兼務／瀬戸洋平先生はRA診療ガイドライン作成分科会の研究分担者兼務

Ⅱ. 総　括　研　究　報　告

（研究代表者）

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(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

我が国における関節リウマチ治療の標準化に関する多層的研究

研究代表者　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

研究要旨：我が国の関節リウマチ診療の標準化を目指して、1)エビデンスに基づいた診療ガイドラインの作成、2)リウマチ診療の地域格差、施設間格差などに関する実態調査のための疫学データベースの構築、3)医療の標準化・及び拠点病院の構築、などの研究活動を多角的に行う。これらの多層的研究により、我が国の関節リウマチ診療が人種差を考慮しつつグローバルスタンダードに合致したものとなることが期待される。

研究分担者
伊藤　宣　京都大学大学院医学研究科リウマチ性疾患制御学講座　特任准教授
遠藤平仁　東邦大学医学部内科学講座（大森）膠原病科　准教授
金子祐子　慶應義塾大学医学部リウマチ内科　助教
鎌谷直之　東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター　客員教授
川上　純　長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座　教授
川人　豊　京都府立大学大学院医学研究科免疫内科学　准教授
岸本暢将　聖路加国際病院アレルギー膠原病科　副医長
小池隆夫　北海道大学大学院医学研究科内科学講座第二内科　名誉教授
小嶋俊久　名古屋大学医学部附属病院整形外科　講師
瀬戸洋平　東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター　助教
中山健夫　京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野　教授
西田圭一郎　岡山大学大学院医歯薬学総合研究科人体構成学整形外科　准教授
針谷正祥　東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座　教授
平田信太郎　産業医科大学医学部第一内科学講座　講師
松井利浩　(独)国立病院機構相模原病院リウマチ科　医長
松下　功　富山大学医学部整形外科　講師
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

研究協力者
【RA 診療ガイドライン作成分科会　分科会長：山中　寿】
小嶋雅代　名古屋市立大学大学院医学研究科公衆衛生学　准教授
長谷川三枝子　(社)日本リウマチ友の会　会長

【RA 臨床疫学データベース構築分科会　分科会長：針谷正祥】
渥美達也　北海道大学大学院医学研究科内科学講座第二内科　教授
天野宏一　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
伊藤　聡　新潟県立リウマチセンターリウマチ科　診療部長
猪尾昌之　医療法人社団協志会宇多津浜クリニック　院長
井畑　淳　横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学　助教
岩橋充啓　東広島記念病院リウマチ膠原病センター　院長
太田修二　おあしす内科リウマチ科クリニック　院長
奥田恭章　道後温泉病院リウマチセンター内科　副院長
金子佳代子　草加市立病院膠原病内科　医長
齋藤和義　産業医科大学医学部第一内科学講座　准教授
杉原毅彦　東京都健康長寿医療センター膠原病リウマチ科　副部長
田村直人　順天堂大学医学部膠原病内科　先任准教授
土橋浩章　香川大学医学部内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科　講師
長坂憲治　青梅市立総合病院リウマチ・膠原病科　部長
南木敏宏　東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座　准教授
野々村美紀　国家公務員共済組合連合会東京共済病院リウマチ膠原病科　部長
萩山裕之　横浜市立みなと赤十字病院膠原病リウマチ内科　部長
林　太智　筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー)／筑波大学附属病院ひたちなか社会連携教育研究センター　准教授
日高利彦　善仁会市民の森病院膠原病・リウマチセンター　所長
平田真哉　熊本大学医学部附属病院血液内科・膠原病内科・感染免疫診療部　助教
藤井隆夫　京都大学大学院医学研究科リウマチ性疾患制御学講座　特定准教授

【RA 診療拠点病院ﾈｯﾄﾜｰｸ構築分科会　分科会長：小池隆夫】
池田　啓　千葉大学医学部附属病院ｱﾚﾙｷﾞｰ・膠原病内科　助教
谷村一秀　北海道内科リウマチ科病院　院長
(研究分担者兼務者は記載省略)

A. 研究目的

我が国の関節リウマチ診療の標準化を目指して、1)エビデンスに基づいた診療ガイドラインの作成、2)リウマチ診療の地域格差、施設間格差などに関する実態調査のための疫学データベースの構築、3)医療の標準化・及び拠点病院の構築、などの研究活動を多角的に行う。

B. 研究方法

本研究の目的は、我が国におけるRA診療の標準化であり、その目標達成のために３つの分科会形式で研究チームを構成している点が特徴的である。

１）RA診療ガイドライン作成分科会：生物学的製剤の導入により、関節リウマチの治療は大きく変貌を遂げており、アメリカリウマチ学会は2008年に、ヨーロッパリウマチ学会は2010年に、それぞれリウマチ診療ガイドラインを作成している。これに対して、我が国では平成16年に厚生労働省研究班によって作成されたものが最後であり、昨今の急速なリウマチ診療の進歩を反映したものにはなっていない。このため、Systemic Literature Review (SLR)の手法を駆使して、エビデンスの質と強さを分離するGRADE recommendationに基づいたリウマチ診療ガイドラインを作成することを目指し、リウマチ専門医、臨床疫学者、医学統計学者、患者代表などからなるメンバーで診療ガイドラインガイドライン案を作成する。なお、本ガイドライン作成のステップとしては、1年目にクリニカルクエスチョンを作成し、関連論文のSLRと評価、2年目にガイドラインの策定、3年目にパブリックコメントとエキスパートオピニオンによる最終策定を計画している。

２）RA臨床疫学データベース構築分科会：RA診療の国際標準に基づいて、我が国におけるRA診療の現状と問題点を臨床疫学的手法により明らかにし、RA診療拠点病院を中心とする新診療GLに基づく標準的診療を普及させるための基礎的なデータを提供する。具体的には、a. 活動性早期RA患者におけるMTXをアンカードラッグとする計画的強化治療の有効性と安全性に関するランダム化並行群間比較試験（活動性早期RA強化治療試験）b. 中・高疾患活動性RA患者における「目標達成に向けた治療」に関する臨床疫学的研究（T2T疫学試験）、c. 関節リウマチにおける合併症に関する研究(COMORA; comorbidity of RA試験)などを3年計画で行う。活動性早期RA強化治療試験は、我が国の早期活動性RA患者を対象にメトトレキサート（MTX）の急速増量法と最大耐用量投与による寛解達成とその維持を治療目標とする計画的強化治療の有効性と安全性を、患者の治療反応性をみながら治療強度を調整する従来の治療方法と比較・検討するランダム化群間並行比較試験である。T2T疫学試験は、中・高疾患活動性を有するRA患者に対してT2Tの治療アルゴリズムに基づいた治療を行い、寛解または低疾患活動性導入とその維持が、関節構造編か及び身体機能に与える影響を同定することを主目的としている。COMORA研究は、RA患者における各種合併症の頻度及び合併症に対する診療に関して系統的な調査を行うことを目的とした国際共同研究である。

３）RA 診療拠点病院ネットワーク構築分科会：関節リウマチ診療拠点病院形成のための一つのツールとして関節超音波検査を選び、関節超音波検査の標準化・普及活動を通じて RA 診療拠点病院ネットワークの構築を行う。具体的には、１）関節超音波検査の評価法の標準化、２）関節超音波検査を普及させるための講習会実施指針とモデルの作成、３）関節超音波検査担当者を対象とした RA に対する教育活動並びに検査方法の講習会、４）関節超音波検査を用いた RA の新たな診断（分類）基準の作成、などを行う。すでに、日本リウマチ学会では関節リウマチ超音波標準化小委員会を設置して、関節超音波検査の標準化・普及に努力をしている。また、本年度より各支部学術集会において関節超音波検査講習会を開始している。このため、この活動をさらに全国に展開すべく、3 年計画で関節超音波検査の標準化・普及活動を通じて診療拠点病院ネットワークの構築を行う。

C. 研究結果

1） AGREE に準拠した方法論を用いてエビデンスに基づく診療ガイドラインを作成することが承認された。本ガイドラインはエビデンスの質と推奨の強さを分離する GRADE recommendation に基づいて作成することが提唱され、全員が合意した。GRADE はエビデンスを系統的に検索したのちに、エビデンスの directness を考慮し、非専門医を含むパネル会議を開いて推奨度を決める手法である。医学の分野ではまだほとんど採用されていない新

しい方法である。これに基づき、本年度は分科会全員でPICO(patient, intervention, comparison, outcome)形式で 22 の領域におけるクリニカルクエスチョンを作成し、デルファイ法によるアウトカム指標の重みづけを決定した。今後、SLR を開始する予定である。

2) ①活動性早期RA強化治療試験では、本年度は研究計画書、同意説明文書、同意書などを作成し、東京医科歯科大学医学部附属病院治験等審査委員会に申請し、平成23年9月30日に承認された。現在、患者登録用Webと電子症例報告書システムを作成中であり、平成24年2月からの運用、研究開始を目指している。②T2T 疫学試験では、研究計画書、同意説明文書、同意書などを作成し、東京医科歯科大学医学部附属病院治験等審査委員会に申請し、承認された。患者登録・管理のための研究用Webを作成し、平成23年10月より登録を開始した。平成24年8月31日までに登録された患者を対象に、48週後までの観察データを用いた中間解析を行い、平成25年3月31日までに登録された全患者を対象に、72週後までの観察データを用いた最終解析を行う予定である。主要評価項目は、中・高疾患活動性を有するRA患者を、「目標達成に向けた治療(T2T)」に基づいた治療を行い72週間観察した場合の、機能的予後および画像的予後規定因子である。副次的評価項目は、「寛解」、「低疾患活動性」の日常臨床における達成率、「目標達成に向けた治療(T2T)」の実施率、「目標達成に向けた治療(T2T)」の阻害要因などである。③COMORA試験においては、国内施設より計207例[男39：女168例；年齢は62.8 +/- 12.7歳(平均 +/- SD)]のRA患者を登録した。喫煙歴ありは39.6%、飲酒歴は56.5%。現在の疾患活動性は、腫脹関節(28関節中)1.9 +/- 2.7、圧痛関節1.4 +/- 2.7、ESR 26.2 +/- 22.1 mm/hr、CRP 0.5 +/- 1.2 mg/dl、医師による疾患活動性の全般的評価 VAS (1-10) 1.7 +/- 1.9、患者による疾患活動性の全般的評価 VAS (1-10) 3.2 +/- 2.3、DAS28 (CRP) 2.5 +/- 1.1、SDAI 8.8 +/- 8.3、CDAI 8.3 +/- 7.7、またDAS28 <2.3 55.1%、SDAI ≦3.3 30.4%、CDAI ≦2.8 20.3%であった。現在のステロイド服用は35.3%、生物学的製剤の使用歴は44.4%。合併症は、高血圧32.4%、脂質異常症23.7%、糖尿病11.1%、虚血性心疾患4.8%、脳卒中1.4%にみられた。過去1年以内の血圧、血糖、コレステロール値の測定は各々91.8、88.4、86.0%の患者で行われていた。現時点では、上記合併症の頻度は日本の一般人口と比較して有意差は見られていないが、来年度以降、海外データとの比較検討を行いたい。

3) ①関節超音波検査の定量・半定量法の標準化案の作成を検討した。②日本リウマチ学会関節リウマチ超音波標準化委員会委員による「定量・半定量法の標準化案」の妥当性の検討を進めた。③関節超音波講習会実施のための指針とモデルの作成ならびに講習会への患者参加の仕組みを作成した。④手指関節超音波検査を用いた新たなRAの診断（分類）基準を作成し、特にパワードプラ(PD)グレード2以上の滑膜炎がもっともRAに特異的であることが明らかとなった。

D. 考察

RA診療ガイドラインは我が国では6年前に作成されたものが最後であるが、新たなRA診療ガイドラインの作成を通して、我が国の診療環境においてエビデンスに基づいた最新の診療を行うことが可能になる。なお、本ガイドラインはエビデンスの質と推奨の強さを分離するGRADE recommendationに基づいて作成すること、既存のSLRを有効活用しながら作成すること、などを行う。また、ガイドライン作成においては、利益相反マネジメントが必要になることや、ガイドラインは医師の裁量を制限するものではないことを明記して法的拘束力を弱める工夫が必要であると考える。さらに、本ガイドラインは2012年にドラフトを完成させ、日本リウマチ学会を中心として検証された後、Mindsホームページなどの媒体を通じて全国に広く提供される予定されており、我が国のRA診療の標準化及び適正化が可能になることが期待される。

RA臨床疫学データベースの構築に関しては、こ

れまで定点観測としてはわずかに平成 20 年に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）が行われたのみである。今回は、新規発症 RA 患者コホートを立ち上げることで、我が国における MTX を基軸とした早期 RA の標準的治療を確立するためのエビデンスが得られるとともに、患者の視点から見た RA 治療の我が国における unmet needs を明らかにすることが可能となる。

中・高疾患活動性 RA 患者における「目標達成に向けた治療(T2T)」に関する臨床疫学的研究では、T2T の達成度、阻害要因、目標達成に向けて解決すべき問題点を同定することができると同時に、T2T の治療アルゴリズムに沿った治療の有効性も関するエビデンスを得ることができる。関節リウマチにおける合併症に関する研究（COMORA; comorbidity of RA 試験）は、フランスの Dougados 教授との国際的協同研究の一環として行い、RA の合併症と治療の現況に関するデータを取得することで、我が国の RA 患者の特徴が明らかとなろう。

関節リウマチ診療拠点病院ネットワーク形成においては、本研究では関節リウマチ診療拠点病院形成のための一つのツールとして関節超音波検査を選び、関節超音波検査の標準化・普及活動を通じて拠点病院ネットワークの構築を行うことを可能にする。また、関節超音波検査を取り入れた新たな RA 診療（分類）基準が出来上がる可能性が大である。

E. 結論

これまでの本研究の進捗状況は順調である。本研究の成果は、我が国の関節リウマチ診療の標準化及び適正化、関節リウマチ患者の疫学データベースの構築と発展、診療の地域格差の縮小・改善に大きく貢献するものと思われる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

1. Watanabe K, Sakai R, Koike R, Sakai F, Sugiyama H, Tanaka M, Komano Y, Akiyama Y, Mimura T, Kaneko M, Tokuda H, Iso T, Motegi M, Ikeda K, Nakajima H, Taki H, Kubota T, Kodama H, Sugii S, Kuroiwa T, Nawata Y, Shiozawa K, Ogata A, Sawada S, Matsukawa Y, Okazaki T, Mukai M, Iwahashi M, Saito K, Tanaka Y, Nanki T, Miyasaka N, Harigai M. Clinical characteristics and risk factors for Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab: a retrospective review and case - control study of 17 patients. Mod Rheumatol. 2012, in press.
2. Harigai M, Takamura A, Atsumi T, Dohi M, Hirata S, Kameda H, Nagasawa H, Seto Y, Koike T, Miyasaka N. Elevation of KL-6 serum levels in clinical trials of tumor necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: a report from the Japan College of Rheumatology Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs. Mod Rheumatol, 2012 [Epub ahead of print]
3. Sakai R, Tanaka M, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Koike R, Nagasawa H, Amano K, Saito K, Tanaka Y, Ito S, Sumida T, Ihata A, Ishigatsubo Y, Atsumi T, Koike T, Nakajima A, Tamura N, Fujii T, Dobashi H, Tohma S, Sugihara T, Ueki Y, Hashiramoto A, Kawakami A, Hagino N, Miyasaka N, Harigai M; for the REAL Study Group. Drug retention rates and relevant risk factors for drug discontinuation due to adverse events in rheumatoid arthritis patients receiving anticytokine therapy with different target molecules. Ann Rheum Dis. 71:1820-1826. 2012
4. Sakai R, Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Koike R, Nagasawa H, Amano K, Nakajima A, Atsumi T, Koike T, Ihata A, Ishigatubo Y, Saito K, Tanaka Y, Ito S, Sumida T, Tohma S, Tamura

N, Fujii T, Sugihara T, Kawakami A, Hagino N, Ueki Y, Hashiramoto A, Nagasaka K, Miyasaka N, Harigai M; for the REAL Study Group. Time-dependent increased risk for serious infection from continuous use of tumor necrosis factor antagonists over three years in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res. 64:1125-34. 2012

5. Yamanaka H, Setio Y, Tanaka E, Furuya T, Nakajima A, Ikari K, Taniguchi A, Momohara S. Management of rheumatoid arthritis: the 2012 perspective. Mod Rheumatol. 2012 Jul 7. PMID:22772460

6. Higashi T, Fukuhara S, Nakayama T. Opinion of Japanese rheumatology physicians on methods of assessing the quality of rheumatoid arthritis care. J Eval Clin Pract. 2012 Apr;18(2):290-5.

7. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Yoshinaga T, Freundlich B, Suzukawa M. Safety and effectiveness of switching from infliximab to etanercept in patients with rheumatoid arthritis: results from a large Japanese postmarketing surveillance study. Rheumatol Int. 32(6):1617-24. 2012

8. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Fujii K, Yoshinaga T, Freundlich B, Suzukawa M. Safety and effectiveness responses to etanercept for rheumatoid arthritis in Japan: a sub-analysis of a post-marketing surveillance study focusing on the duration of rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 32(6): 1511-9. 2012

9. Koike T, Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Takei S, Takeuchi T, Yamanaka H, Tanaka Y. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: postmarketing surveillance report of the first 3,000 patients. Mod Rheumatol. 22(4) :498-508, 2012

10. Kamishima T, Kato M, Atsumi T, Koike T, Onodera Y, Terae S. Contrast-enhanced whole body joint MR Imaging in rheumatoid patients on tumour necrosis factor-alpha agents: a pilot study to evaluate novel scoring system for MR synovitis Clin Exp Rheumatol, 31(1): 154, 2013

11. Fukae J, Isobe M, Kitano A, Henmi M, Sakamoto F, Narita A, Ito T, Mitsuzaki A, Shimizu M, Tanimura K, Matsuhashi M, Kamishima T, Atsumi T, Koike T. Positive synovial vascularity in patients with low disease activity indicates smouldering inflammation leading to joint damage in rheumatoid arthritis: time-integrated joint inflammation estimated by synovial vascularity in each finger joint. Rheumatology (Oxford), 2012, in press.

12. Nakagomi D, Ikeda K, Okubo A, Iwamoto T, Sanayama Y, Takahashi K, et al. Ultrasound can improve the accuracy of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis to predict methotrexate requirement. Arthritis Rheum, in press.

13. Wakefield RJ, D'Agostino MA, Naredo E, Buch MH, Iagnocco A, Terslev L, Ostergaard M, Backhaus M, Grassi W, Dougados M, Burmester GR, Saleem B, de Miguel E, Estrach C, Ikeda K, Gutierrez M, Thompson R, Balint P, Emery P. After treat-to-target: can a targeted ultrasound initiative improve RA outcomes? Ann Rheum Dis 2012; 71: 799-803

14. Kita J, Tamai M, Arima K, Kawashiri SY, Horai Y, Iwamoto N, Okada A, Koga T, Nakashima Y,

Suzuki T, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Aoyagi K, Uetani M, Eguchi K, Kawakami A. Significant improvement in MRI-proven bone edema is associated with protection from structural damage in very early RA patients managed using the tight control approach. Mod Rheumatol. 2012 Jun 6.

15. Kawashiri SY, Suzuki T, Okada A, Yamasaki S, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Mizokami A, Uetani M, Aoyagi K, Eguchi K, Kawakami A. Musculoskeletal ultrasonography assists the diagnostic performance of the 2010 classification criteria for rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol. 23 (1): 36-43, 2012.

16. Tamai M, Kawakami A, Uetani M, Fukushima A, Arima K, Fujikawa K, Iwamoto N, Aramaki T, Kamachi M, Nakamura H, Ida H, Origuchi T, Aoyagi K, Eguchi K. Magnetic resonance imaging (MRI) detection of synovitis and bone lesions of the wrists and finger joints in early-stage rheumatoid arthritis: comparison of the accuracy of plain MRI-based findings and gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid-enhanced MRI-based findings. Mod Rheumatol. 22 (5): 654-658, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録

特になし

Ⅲ. 分　担　研　究　報　告

（分科会別）

ＲＡ診療ガイドライン作成分科会

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業(免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業)
分担研究報告書

診療ガイドライン作成方法論の検討

研究分担者　中山健夫　京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学分野 教授
研究協力者　小嶋雅代　名古屋市立大学大学院医学研究科公衆衛生学分野 准教授
分科会長・研究分担者　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

研究要旨　診療ガイドラインとは「特定の臨床状況のもとで、臨床家や患者が、適切な判断や決断を下せるように支援する目的で体系的に作成された文書」であり、2011 年の米国 IOM の定義ではさらに「系統的レビューに基づく推奨を含む文書」であることが強調された。本年度は米国 IOM の提示する診療ガイドライン、系統的レビューの主たるコンセプトを検討し、コクラン共同計画によるコクランレビューと初年度に設定されたクリニカルクエスチョンとの対応の整理、エビデンスの検索を追加すべき課題の明確化に取り組んだ。

A. 研究目的

1991 年にカナダの Guyatt が提唱した根拠に基づく医療(Evidence-based medicine: EBM)は、質の高い医療を求める社会的な意識の高まり共に、さまざまな臨床分野で普及した。近年は EBM を用いた各疾患の診療ガイドラインの作成・利用も一般化しつつある。診療ガイドラインとは「特定の臨床状況のもとで、臨床家や患者が、適切な判断や決断を下せるように支援する目的で体系的に作成された文書」であり、2011 年の米国 IOM の定義ではさらに「系統的レビューに基づく推奨を含む文書」であることが強調されている。本課題では関節リウマチに関して、臨床的エビデンスを適切に診療ガイドラインに反映させるための方法論を EBM 方法論の視点から整理する。

本年度は関節リウマチに関する診療ガイドライン作成の方法論を、昨年の GRADE 法に続き米国 IOM による診療ガイドライン、系統的レビューの視点から検討を行う。

B. 研究方法

米国 IOM の提示する診療ガイドライン、系統的レビューの主たるコンセプトを記述する。

既存の系統的レビューの内、コクラン共同計画によるコクランレビューと初年度に設定されたクリニカルクエスチョンとの対応を整理し、エビデンスの検索を追加すべき課題を検討する。

C. 研究結果

IOM のレポートの概要を以下に示す。

・診療ガイドラインとは、患者ケアの最適化を目的とする推奨を含む文書である。
・診療ガイドラインは、エビデンスの系統的レビューと、他の選択肢の益と害の評価によって作成される。
・患者は医療提供者に良質のケアを求め、医療提供者が医療・健康に関連した適切な意思決定を行える知識と専門性があることを期待している。
・信頼できるガイドラインは、医療の質とアウトカムの向上に向けた希望となる。

IOM は臨床現場における疑問・課題の抽出、その疑問・課題に対する系統的レビューの実施、その結果に基づく学際パネルによる診療ガイドライン（推奨）の作成、臨床現場への提供と意思決定支援の実現の一連の流れを提示している（図）。

また信頼できる診療ガイドラインの要件（to be trustworthy）として以下の６つを挙げている。

1. 既存のエビデンスの系統的レビューに基づく
2. 専門家と主たる関係団体の代表者によって構成される知識のある学際的パネルによって作られる
3. 適切な場合は患者のうち特に重要な特徴を持つ一部の患者グループや患者の好みを考慮する
4. 歪み、偏り、利益相反を最小化する明示的で透明性の高い過程に基づく
5. ケアの選択肢と健康アウトカムの関係の説明が論理的で、エビデンスの質と推奨度の両方を順序づける
6. 推奨を更新する必要のある重要な新エビデンスが現れたら適宜更新する

一方、系統的レビューに関しては以下を強調している。

・医療の意思決定者（臨床医はじめとする医療者）は、従来以上に信頼できる医療介入の根拠に基づく比較を求めて系統的レビューを重視している。
・系統的レビューは、薬、器具、他の医療サービスの潜在的な益と害について、分かっていること・いないことを明確にするのに役立つ。
・しかしその質は玉石混淆であり、文献収集の厳密さは十分精査されておらず、メタ解析やデータ抽出のエラーもある。

設定されたクリニカルクエスチョンと現時点で利用可能なコクランレビューと対応を資料に付す。

D. 考察 ＋ E. 結論

関節リウマチ領域では薬物療法を中心にランダム化比較試験の系統的レビューは相当数報告されている。その質を評価した上で診療ガイドライン作成に活用すれば、従来のような「すべてのクエスチョンに対し1からの文献検索を行う労力」を避けられる上に、成果物の質も一定の担保が得られる。質の高い診療ガイドラインを効率よく作成するためにも、診療ガイドライン作成者は系統的レビューの意義や解釈について理解を深める必要があるだろう。

F. 健康危険情報

無

G. 研究発表

1. 論文発表

1 Higashi T, Fukuhara S, Nakayama T. Opinion of Japanese rheumatology physicians on methods of assessing the quality of rheumatoid arthritis care. J Eval Clin Pract. 2012 Apr;18(2):290-5.
2 中山健夫. EBMの普及と医療リテラシー：情報と医師患者コミュニケーション. 日本内科学会雑誌 2012;101(12):3600-3606

2. 学会発表

・無

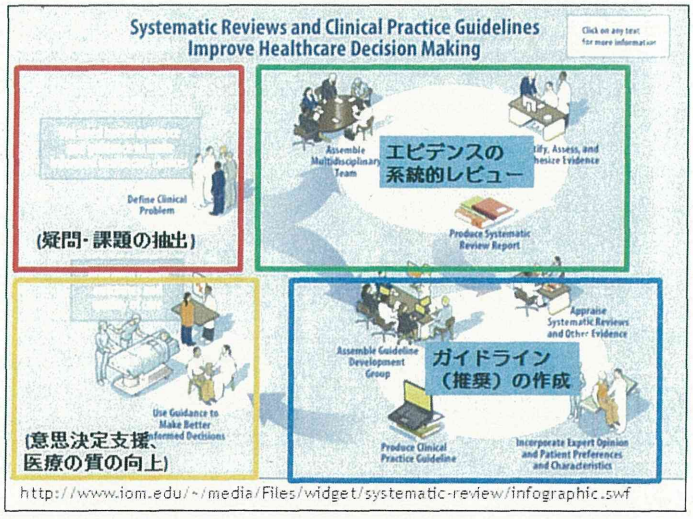

図　診療現場からの疑問・課題抽出から系統的レビュー、診療ガイドライン作成、現場への提供