

[資料]

クリニカルクエスションとコクラン共同計画による系統的レビュー（コクランレビュー）のタイトルと担当を示す。

別紙1. クリニカルクエスション・コクランレビュー分担表(変更後) 敬省略, 赤字は担当変更, CQ, レビューも一部順序変更, DOIは別シート参照.

大項目	クリニカルクエスション	担当者	確認者	中項目	Record No	Title	担当者
MTX	1. MTXの有効性のエビデンス 2. MTXの最適な投与方法は何か?	川人	小嶋	MTX	31	Methotrexate for treating rheumatoid arthritis	川人
				MTX	32	Methotrexate monotherapy versus methotrexate combination therapy with non-biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs	(済)川人
				MTX	47	Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis	川人
				MTX	54	Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis	川人
かなり網羅されているが、日本のエビデンスに関する論文追加が必要							
DMARDs	3. MTX以外のDMARDs	金子	川人	GST	25	Injectable gold for rheumatoid arthritis	金子・川人
				AUR	44	Auranofin versus placebo in rheumatoid arthritis	金子・川人
				DPC	17	Penicillamine for treating rheumatoid arthritis	金子・川人
				SSZ	37	Sulfasalazine for treating rheumatoid arthritis	金子・川人
				LEF	12	Leflunomide for the treatment of rheumatoid arthritis	金子・川人
				CsA (参考)	19	Cyclosporine for treating rheumatoid arthritis	金子・川人
				CPA (参考)	41	Cyclophosphamide for treating rheumatoid arthritis	金子・川人
				AZA (参考)	29	Azathioprine for treating rheumatoid arthritis	金子・川人
HCO (参考)	40	Antimalarials for treating rheumatoid arthritis	金子・川人				
ブシラミン、タクロリムスが必要							
NSAID	4. RA患者に対する最適なNSAIDsの投与方法	金子	川人	NSAID総論	1	Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs, including aspirin and paracetamol (acetaminophen), in people receiving methotrexate	(済)金子
				NSAID総論	34	Paracetamol versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for rheumatoid arthritis	金子・川人
				ロフェコキシブ	39	Rofecoxib for rheumatoid arthritis	金子・川人
				セレコキシブ	49	Celecoxib for rheumatoid arthritis	金子・川人
ロキソプロフェン等の国産NSAIDsの評価が必要							
ステロイド	5. RAに対する副腎皮質ステロイド薬の最適な使い方	瀬戸	岸本	ステロイド	3	Effects of glucocorticoids on radiological progression in rheumatoid arthritis	瀬戸
				ステロイド	33	Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis	瀬戸
				ステロイド	36	Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis	瀬戸
安全性、副作用に関する論文が必要							

生物学的製剤	6. 生物学的製剤の必要性和適応 7. 生物学的製剤の有効性とその最大化について 8. 生物学的製剤の安全性とその最大化について	岸本 平田	伊藤 瀬戸	バイオ総論	4	Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews	岸本・平田
				バイオ総論	59	Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview	岸本・平田
				IFX	46	Infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis	岸本・平田
				ETN	11	Etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis	岸本・平田
				ADA	15	Adalimumab for treating rheumatoid arthritis	岸本・平田
				TOC	22	Tocilizumab for rheumatoid arthritis	(済)岸本
				ABA	2	Abatacept for rheumatoid arthritis	(済)西田
				GOL	16	Golimumab for rheumatoid arthritis	(済)平田
				CPZ	5	Certolizumab pegol (CDP870) for rheumatoid arthritis in adults	(済)瀬戸
				アナキンラ (不要)	23	Anakinra for rheumatoid arthritis	岸本・平田
かなり網羅されている、日本のエビデンスが必要							
総論 ストラテジー	9. 診断と治療開始について 10. MTX効果不十分例の治療戦略は? 11. 薬剤変更の戦略は?	山中	遠藤				
EULAR recommendationなどを参照する							
外科	12. RA患者における手術療法の適応 13. 手術療法に関する諸問題	伊藤 西田 松下	西田	肩	18	Surgical interventions for the rheumatoid shoulder	(済)松下
				膝	26	Mobile bearing vs fixed bearing prostheses for total knee arthroplasty for post-operative functional status in patients with rheumatoid arthritis	伊藤・西田・松下
				膝	35	Retention versus sacrifice of the posterior cruciate ligament in total knee replacement for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis	伊藤・西田・松下
				足	48	Post-operative therapy for metacarpophalangeal arthroplasty	伊藤・西田・松下
部位別に分ける、質の高いエビデンスがないためコクランレビュー以外の文献検索を同時進行する							
リハ 保存療法	14. RA治療におけるリハビリテーション 15. 関節注射の適応と有効性 16. RA治療の保存的療法など	小嶋	松下	リハビリ	7	Assistive technology for rheumatoid arthritis	小嶋
				リハビリ	8	Balance training (proprioceptive training) for patients with rheumatoid arthritis	小嶋
				リハビリ	9	Occupational therapy for rheumatoid arthritis	小嶋
				リハビリ	10	Tai chi for treating rheumatoid arthritis	小嶋
				リハビリ	30	Dynamic exercise programs (aerobic capacity and/or muscle strength training) in patients with rheumatoid arthritis	(済)小嶋
				リハビリ	38	Balneo therapy for rheumatoid arthritis	小嶋
				リハビリ	42	Dynamic exercise therapy for treating rheumatoid arthritis	小嶋
				リハビリ	45	Custom-made foot orthoses for the treatment of foot pain	小嶋
				リハビリ	50	Electrical stimulation for the treatment of rheumatoid arthritis	小嶋
				リハビリ	51	Exercise therapy in juvenile idiopathic arthritis	小嶋
				リハビリ	52	Splints and Orthosis for treating rheumatoid arthritis	小嶋
				リハビリ	53	Thermotherapy for treating rheumatoid arthritis	小嶋
				その他	21	Low level laser therapy (Classes I, II and III) for treating rheumatoid arthritis	小嶋
				ハリ	28	Acupuncture and electroacupuncture for the treatment of rheumatoid arthritis	小嶋
				リハビリ	56	Therapeutic ultrasound for the treatment of rheumatoid arthritis	小嶋
				リハビリ	57	Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for the treatment of rheumatoid arthritis in the hand	小嶋
				関注/小児	14	Intra-articular steroids and splints/rest for children with juvenile idiopathic arthritis and adults with rheumatoid arthritis	遠藤・瀬戸
				CAM	20	Herbal therapy for treating rheumatoid arthritis	(済)小嶋雅
				食事	24	Dietary interventions for rheumatoid arthritis	遠藤・瀬戸
				教育	43	Patient education for adults with rheumatoid arthritis	(済)小嶋雅
抗うつ薬	55	Antidepressants for pain management in rheumatoid arthritis	(済)小嶋雅				
疼痛コントロール	27	Combination therapy for pain management in inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, other)	金子・川人				
疼痛コントロール	6	Pain management for rheumatoid arthritis and cardiovascular or renal comorbidity	(済)遠藤				
疼痛コントロール	13	Opioid therapy for treating rheumatoid arthritis pain	金子・川人				
担当者に判断を任せる							
合併症	17. RAと骨粗鬆症 18. RA治療と感染症 19. RA治療と悪性新生物	遠藤	平田	骨粗鬆	64	Calcitonin for preventing and treating corticosteroid-induced osteoporosis	遠藤・瀬戸
				質の高いエビデンスがないためコクランレビュー以外の文献検索を同時進行する			
併存症	20. ハイリスク患者の治療 21. RA治療と妊娠 22. RA治療の医療経済	遠藤	金子				
				質の高いエビデンスがないためコクランレビュー以外の文献検索を同時進行する			

構造化抄録(例: Toichilizumab に関するコクランレビューを基に作成、Singh, 2010、p28 参照)

作成日: 例) 2012 年 11 月 13 日	作成者: 例) 名古屋市立大学大学院医学研究科公衆衛生学分野 小嶋 雅代
クリニカルクエスチョン	例) 生物学的製剤治療は RA 患者の QOL 向上に有効か
書誌情報	例) Choy, Arthritis & Rheumatism 2002;46(12):3143-50
方法	例) 日本と英国 8 施設における、8 週間、第 1/2 相、二重盲検化無作為割り付け用量漸増試験
対象者	例) 18~75 歳、ARA 診断基準(1987)を満たす RA 患者、 プラセボ群: n=11, 平均年齢 61.8±10.6 歳、女性 46%、平均罹患年数 14±10 年 TCZ0.1mg/kg 群: n=9, 平均年齢 54.6±10.0 歳、女性 67%、平均罹患年数 17±15 年 TCZ1mg/kg 群: n=9, 平均年齢 55.7±9 歳、女性 78%、平均罹患年数 6±4 年 TCZ5mg/kg 群: n=9, 平均年齢 57.2±12.1、女性 78%、平均罹患年数 14±2 年 TCZ10mg/kg 群: n=7, 平均年齢 61.5±7.8 歳、女性 71%、平均罹患年数 13±11 年
介入	例) トシリズマブ静注 0.1mg/kg、1.0mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、またはプラセボ投与
アウトカム	例) ACR20, ACR50, DAS28, ACR コアセット、副作用 *簡単な結果の要約も含めてください。例) 5 mg/kg 投与群とプラセボ群の間に有意な ACR20 の改善率の差が見られた(55.6%, n=5 対 0)。10mg/kg 投与群、5mg/kg 投与群は、その他の群(1mg/kg、0.1mg/kg、プラセボ)に比べ有意に活動性スコアが低かった(4.7、4.8、6.4、6.2、7.0)。
注	例) 中外製薬からの研究助成あり

Risk of bias *「診療ガイドラインのための GRADE システム」p48-49 参照

項目	判断	説明
適切な割り付け順序の作成	はい	*判断の根拠となる箇所を文献の本文中からそのまま抜粋するか、簡略に記述する “Sequentially allocated to a single IV dose of MRA or PBO. Both active drug and PBO were allocated randomly by a predetermined computer-generated randomization schedule”
割り付けの隠ぺいはされているか	不明	記述なし
盲検化されているか(患者によって報告されたアウトカム)	はい	“Patients, assessors, and local investigators were all blinded to the nature of the treatment”
盲検化はされているか(死亡率)	はい	
不完全なアウトカムデータに対する対応は取られているか	はい	対象者の 93%は調査を完了しており、LOCF 法に基づいて ITT を計算している。
研究実施前に設定したアウトカムはすべて報告されているか	はい	プロトコールはないが、論文中にはすべて事前に決められた結果が公表されている。
その他、妥当性を脅かすバイアスがあるか	いいえ	中外製薬からの研究助成を受けている

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

「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
RA 診療ガイドライン分科会

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 所長

研究要旨

進歩した関節リウマチ治療を日本の日常診療で行うことの支援を目的として新たな診療ガイドライン作成を実施中である。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 に基づいて作成中で、本年度は Systematic review の評価と新たな文献検索によりエビデンスの質の評価を進めた。2013 年度末の公開をめざして作業を続行中である。

A. 研究目的

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いる。新規治療薬が次々と臨床の現場で用いられるようになり、治療の選択肢は広がった。さらに新しい分類基準や寛解基準も作成されて、治療体系も定まって来たかのように見える。しかしながら、治療の選択肢が広がったことが逆に治療手段の多様化を招き、臨床の現場に少なからぬ混乱を期待していることも否定できない。欧米では ACR, EULAR を中心として治療のガイドラインや推奨が多く報告されており、新しい治療環境に対応したインフラの整備が進んでいる。

代表的なRAガイドライン

- ACR 1996 Monitoring of Drug Therapy, RA management
 - Guidelines for monitoring drug therapy in rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Clinical Guidelines. Arthritis Rheum 1996 May;39(5):723-31.
- ACR 2002 Management of RA
 - American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 Update. Arthritis Rheum 2002 Feb;46(2):328-46.
- ACR 2008 RA management, Monitoring of drug therapy
 - Saag, KG, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008 Jun 15;59(6):762-84.
- EULAR 2010 Management of RA
 - Smolen JS, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 2010 Jun;69(6):964-75.
- ACR 2012 Use of DMARDs and Biologic Agents in the Treatment of RA
 - Singh JA, et al. 2012 Update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2012 May;64(5):625-39.

日本の医療環境は欧米と比して薬剤の種類も保険制度も異なり、我が国独自のガイドラインが必要であることが指摘されている。しかしながら近代的手法を用いて作成された関節リウマチのガイドラインは厚生労働省研究班による2004年のものが最後であり、新しい作成手法を用いたガイドライン策定が望まれていた。

厚生労働省研究班「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)では、RA 診療ガイドライン分科会を組織して、2011年度から3年計画で新しい治療体系に対応したガイドライン策定を進めてきた。

本研究班は3年計画で、2012年度は2年目にあたる。1年目の2011年度は体制の整備とクリニカルエッセンスの抽出、重要なアウトカムについての合意形成などを行い、ガイドライン作成のインフラを整備した。2年目の2012年度は、クリニカルエッセンスに対応したエビデンスの抽出と、その質の評価を行った。3年目の2013年度にはGRADEシステムに基づくパネル会議を開催して推奨度を決定し、年度末までに成果物を作成する予定である。

B. 研究方法

本年度は3回の分科会会議を行い、検討を進めた。新しいGRADE法によるガイドライン策定をめざし、本年度はクリニカルクエスチョンに対応したエビデンスの抽出と、その質の評価を行った。

C. 研究結果

1. 分科会の開催

本年度は3回の分科会を開催し、作業の進行の確認と方向性の協議、修正を行った。

- ① 第5回分科会：2012年6月3日(日)
15:00-18:00 於：東京ステーションコンファレンス
- ② 第6回分科会：2012年8月7日(火)
18:00-20:00 於：東京ステーションコンファレンス
- ③ 第7回分科会：2012年12月20日(木)
15:30-17:30 於：東京ステーションコンファレンス

2. エビデンスの質の評価

GRADEによる診療ガイドライン作成プロセスのうち、エビデンスの質の評価について、次の方針で作業を行った。

- ① 既存のCochran Reviewがある場合には、それを評価する。作成年次が古いレビューに関しては、適宜文献検索を追加する。
- ② 既存のシステマティックレビューがない場合には、文献検索を行って可能な限り新規のシステマティックレビューを行う。

3. 網羅的文献検索

文献検索は、特定非営利活動法人日本医学図書館協会に依頼した。

検索にあたっては、各々の分科会委員からクリニカル・クエスチョン、キーワード、代表的な既知文献2~3件を提示し、遡及検索年代は2005年~2012年、検索データベースはPubMed, 医中誌, Cochrane Libraryと定義して、検索を依頼した。

本年度に実施したシステマティックレビューと文献検索などの資料を文末の表に示す。

4. 今後の予定

以下の工程で作業を進める方針となった。

- ① 各クリニカルクエスチョンに対してステートメント(一次案)を作成する。
- ② 2013年4月のJCR2013においてワークショップを企画し、予備的ガイドラインを報告する。
- ③ その後2か月間でパブリックコメントを集め、予備的ガイドラインを修正する。
- ④ 2013年秋にパネルを招集し総意形成をはかる。分科会のレビューグループに加え、統計専門家、患者代表(リウマチ友の会)、医療経済専門家、医療ジャーナリストなどの参加を検討する。
- ⑤ 2013年度中に出版する。

最終的に、以下のことが合意された。

1. 作成するガイドラインは教科書的、網羅的なものではなく、CQに基づくQ&A方式とする。
2. クリニカルクエスチョンごとにコクランレビューの有用性や文献検索で得られる論文数、エビデンスの質は異なるので、エビデンスを収集した経過(検索式、ヒットした論文数、RCTや観察研究の数など)を記載する。
3. 臨床的に意義があるクリニカルクエスチョンで、かつエビデンスが存在するものは、パネルによるディスカッションにて検討のうえ採用する。
4. クリニカルクエスチョンが臨床的に意義はあるがエビデンスがないものである場合、その旨を記載し今後のパネルによるディスカッションにて推奨度を検討する。
5. コクランレビューをはじめエビデンスは存在するものの、臨床的に関心の低いクリニカルクエスチョンについては採用しない。
6. 関節リウマチに関するクリニカルクエスチョンに限定する。
7. JCRのMTXガイドラインとの整合性は現時点では考慮する必要はない。
8. コクランレビューのアップデートの引用においては、アップデート時期と実際に引用されている

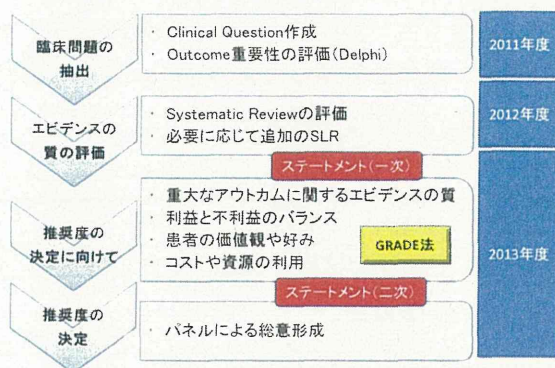
る論文の出版時期に乖離がないか確認のうえ、論文の追加検索を実施すべきか検討する。

9. 文献検索は前回分科会での合意どおり 2012 年 8 月までの期間とし、それ以降は委員の判断で重要な文献を引用し、その旨銘記する。
10. 安全性に関するエビデンスの評価方法は確立されていないが、ケースコントロールスタディであっても重要な論文は存在するので可能な範囲でまとめる。必要に応じて、後のパネル会議でも検討する。
11. 以上をふまえ、領域ごとのクリニカルクエスチョンは再度作成しなおしてよい。

D. 考察

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を目指しているが、これは新しい手法であり、本ガイドラインのような多くのクリニカルクエスチョンを設定して実施した前例はない。それだけに作業量も多く、実施に困難をきたすことも考えられたが、着実に進行していると言える。2013 年度にはパネルを開催して総意形成を行い、ドラフトを作成した後は、パブリックコメントや利益相反マネージメント、日本医療機能評価機構 Minds にての公開など、現在のガイドラインづくりに求められる要件も整備したうえで、2013 年度末（2014 年春）の公開に向けて進行させる予定である。

RA治療ガイドライン作成手順 2012.12.19



E. 結論

現在の医療環境を反映した新しい診療ガイドラインを、新しい GRADE 法を用いて作成している。様々な困難に直面しながらも作業を進行させることができ、2013 年度末までの公開を予定している。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 山中寿：関節リウマチ「診療ガイドライン UP-TO-DATE 2012-2013」メディカルレビュー社 門脇孝、小室一誠、宮地良樹監修 pp522-525, 2012
2. 山中 寿：高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第二版追補版 2012年11月 メディカルレビュー社
3. 山中 寿：関節リウマチの診療ガイドライン「日本内科学会雑誌」10（101）：2860-2864. 2012
4. 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
5. Yamanaka H. Essence of the Revised Guideline for the Management of Hyperuricemia and gout. JMAJ 55(4):324-329, 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

表：エビデンスの質的評価の経過（2013年2月現在）

担当項目(大項目)	NSAIDs	DMARDs	MTX	ステロイド	生物学的製剤	手術療法	合併症・妊娠	リハビリ	患者教育	保存療法	合計
評価したコクランレビュー数	8	5	3	3	9	5	3	5	1	2	44
ステートメントに引用する予定のコクランレビュー数	5	5	3	3	8	1	3	4	1	0	33
作成したクリニカルクエスチョン数	3	8	5	7	49	10	9	4	1	0	96
文献検索にてヒットした総論文数(英文)	228	232	363	569	405	829	711	329	120	112	3898
うちレビューに該当した論文数(英文)	10	43	35	53	97	131	166	40	20	9	604
構造化抄録を作成した論文数(英文)(予定含む)	7	27	6	30	37	62	33	10	5	0	217
ステートメントに引用する予定の論文数(英文)(予定含む)	5	24	6	28	41	12	26	5	2	0	149
文献検索にてヒットした総論文数(医中誌)	436	713	148	650	378	974	469			20	3788
うちレビューに該当した論文数(医中誌)	5	70	1	6	9	45	3			3	142
構造化抄録を作成した論文数(医中誌)(予定含む)	5	16	1	6	0	5	3			0	36
ステートメントに引用する予定の論文数(医中誌)(予定含む)	4	14	1	6	1	5	3			0	34

RA臨床疫学データベース構築分科会

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

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）

分科会長・研究分担者 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
研究分担者 川上 純 長崎大学大学院リウマチ免疫病態制御学 教授
研究分担者 金子 祐子 慶応義塾大学医学部リウマチ内科 助教
研究分担者 松井 利浩 国立病院機構相模原病院リウマチ科 医長

研究要旨 米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会の関節リウマチ(RA)新分類基準の導入により、RAの早期診断が可能となった。多くの臨床的なエビデンスから早期治療の重要性が認識されているが、具体的な治療アルゴリズムを構築するための日本人 RA 患者におけるデータは不足している。そこで本研究では、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して検討するランダム化群間並行比較試験を実施した。主要評価項目は、24 週の臨床的寛解達成率である。東京医科歯科大学薬害監視学講座に研究本部を設置し、多施設共同研究として計 24 施設にて目標症例数を強化治療群と通常治療群併せて 240 例と設定した。平成 25 年 2 月現在、40 例が登録されている。本研究結果を解析することにより、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重要なエビデンスが得られると期待される。

A. 研究目的

米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会の関節リウマチ(RA)新分類基準の導入により、RAの早期診断が可能となった。多くの臨床的なエビデンスから早期治療の重要性が認識されているが、具体的な治療アルゴリズムを構築するための日本人 RA 患者におけるデータは不足している。そこで本研究では、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して検討し、治療アルゴリズムを構築するためのエビデンスを確立することを目的とする。

B. 研究方法

本研究は、“MTXによる強化治療群”と“従来治療群”

への動的割り付けを行う多施設共同ランダム化群間並行比較オープン試験である。東京医科歯科大学薬害監視学講座に研究本部を設置し、計 24 施設(表 1)にて平成 24 年 5 月より実施中である。早期 RA 患者の計画的強化治療群の 6 か月での Simplified Disease Activity Index (SDAI)寛解率を 50%、従来治療群では 30%、 $\alpha=0.05$, $\beta=0.8$ 、脱落率を 20%と仮定し、必要症例数を計算した結果、各群 120 症例、計 240 症例を目標に設定した。本研究の患者選択基準は、以下のとおりである。①関節炎症状発現から 2 年以内の米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会新分類基準を満たす早期 RA 患者、②SDAI>11、③成人(20 歳以上、70 歳以下)かつ研究参加の文書同意が得られる患者、④生物学的製剤・MTX およびタクロリムスの使用歴がない患者、⑤MTX 使用可能、⑥登録前 4 週間以内に新たな疾患修飾性抗リウマチ薬を開始されていない患者、⑦登録前 4 週間以内に

副腎皮質ステロイドの静脈内投与・関節内投与を受けていない患者、⑧RAによる（主治医判断）腫脹関節数4以上（66関節評価）、圧痛関節数4以上（68関節評価）の患者、⑨つぎのいずれか1項目以上を満たす患者、(i)施設の検査でリウマトイド因子または抗CCP抗体陽性、(ii)レントゲン上RAに典型的な骨びらんの存在、(iii)CRP 0.8 mg/dL以上（登録時または登録前14日以内）。MTXの積極的な増量が安全に実施できるように配慮し、除外基準を定めた。

上記選択基準を満たす患者に対し倫理審査委員会で承認された同意説明文書を用いて文書同意取得後に登録時データとして患者背景等のデータを収集しweb上にて症例登録を行う。その際に血清CRP値を層別因子として“MTXを中心とする計画的強化治療群”および“通常治療群”にランダムに割り付けられる。担当医師は割り付け群の治療計画に従って24週間治療を行い、その後72週までの間は医師の判断により治療を行う。この間、来院日毎にRAに関するデータを収集し、EDCシステムに入力を行う。データが集まり次第、本部で解析を行う予定である。

主要評価項目は、24週の臨床的寛解達成率（SDAI, Boolean index）、副次的評価項目は、48, 72週の臨床的寛解達成率、24, 48, 72週の低疾患活動性達成率（SDAI, CDAI）などの臨床的指標、24, 48, 72週のvdH-modified Total Sharp Score等の画像的指標、24, 48, 72週のEQ-5D、Health Assessment Questionnaire（HAQ）等の身体機能的指標、両群の安全性、臨床的寛解、機能的寛解、身体機能の正常化に寄与する因子等である。

（倫理面への配慮）

本研究はヘルシンキ宣言（2008年改訂）および、「臨床研究（平成20年一部改正）に関する倫理指針」を遵守して実施する。

C. 研究結果

平成24年5月より、登録を開始し、平成25年1月現在、各施設より計40例のRA患者が登録され、強化治療群21例、通常治療群19例に割り付けられている。2012年11月27日時点で全ての患者背景情報

が入力・固定されている計27症例[男5例:女22例;年齢53.3 +/- 13.6(平均 +/- SD)]について登録時の背景を以下にまとめた。

平均RA罹患期間は4.7ヵ月 +/- 3.7ヵ月であった。Steinbrockerによる病期分類では、Class Iが17例(63%)、Class IIが9例(33%)、Class IIIが1例(4%)。Stage Iが9例(33%)、IIが17例(63%)、IIIが1例(4%)であった。

登録時の疾患活動性は、DAS28 (CRP) 4.7 +/- 0.9、DAS28 (ESR) 5.4 +/- 1.0、SDAI 26.5 +/- 10.1、CDAI 26.5 +/- 9.2であった。登録時のHAQ、EQ-5D効用値はそれぞれ1.0 +/- 0.7、0.6 +/- 0.1であった。腫脹・圧痛関節数、患者・医師による全般評価、患者による疼痛VAS、疲労度評価、CRP、ESR、MMP-3について表2にデータ詳細をまとめた。

平成25年3月31日までに登録された患者を対象に、0週から24週までのデータを用いた中間解析を、平成26年3月31日までに登録された全患者を対象に、0週から24週までのデータを用いた解析および24週から72週のデータを用いた解析を行う予定である。

D. 考察

現在使用可能な患者背景情報は27症例とまだ少ないが、これまでのところ平均罹患期間4.9ヵ月と早期で、平均DAS28(CRP)4.7、DAS28(ESR)5.4、SDAI26.5、CDAI26.5という疾患活動性の高い症例が登録されている。MTXの急速増量法の有用性に関する直接的なエビデンスは海外でも少なく、我が国におけるRAの標準的治療を確立するための重要なエビデンスが得られると共に、早期RA患者の臨床データベース構築とRA診療ガイドラインへの新たな国内エビデンスの提供などへの貢献が期待できる。

E. 結論

我が国の早期活動性RA患者を対象に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して検討するランダム化群間並行比較試験を平成24年5月から開始し、現在40症

例が収集できた。引き続き患者登録とデータ収集を進め、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重要なエビデンスを提供する。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 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, Ishigatsubo 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 (Hoboken)*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 64:1125-34. 2012

2. 学会発表

(1) Yamazaki H, Harigai M, et al. How to Assess Risks for Pulmonary Infection in Patients Receiving Immunosuppressive Treatment for Rheumatic Diseases? A Report from a Large-Scale Prospective Cohort Study. *American College of Rheumatology (ACR) 2012*. Washington DC, USA.

(2) Sakai R, Cho S, Harigai M, et al. Drug retention rates and risk factors for discontinuation due to adverse events in patients with rheumatoid arthritis receiving tumor necrosis factor inhibitors: comparison between biologics registries of Japan and Korea. *Congress of Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Advancing Rheumatology in the Asian Pacific Region (APLAR)*. 2012, Amman, Jordan.

H. 知的財産権の出願・登録

特記事項なし

表1 参加施設一覧

代表者氏名	所属機関、職名
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
金子 祐子	慶応義塾大学医学部 リウマチ内科、助教
川上 純	長崎大学大学院 リウマチ免疫病態制御学、教授
松井 利浩	国立病院機構相模原病院 リウマチ科
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
伊藤 聡	新潟県立リウマチセンター、診療部長
猪尾 昌之	宇多津浜クリニック、院長
井畑 淳	横浜市立大学 リウマチ・血液・感染症内科、助教
岩橋 充啓	東広島記念病院、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、副院長
金子 佳代子	草加市立病院 内科、医長
斉藤 和義	産業医科大学 第一内科、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 膠原病リウマチ内科、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、副部長
南木 敏宏	東京医科歯科大学大学院 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、部長
萩山 裕之	横浜市立みなの赤十字病院 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)、准教授 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((株)日立製作所 ひたちなか総合病院 リウマチ科)、准教授
日高 利彦	宮崎市民の森病院 膠原病・リウマチセンター、所長
平田 真哉	熊本大学 血液内科・膠原病内科・感染免疫診療部、医員

表2 登録時の疾患活動性

(2012年11月27日時点で全ての患者背景情報が入力・固定されている計27症例について)

	平均値±SD
腫脹関節数 (66 関節)	10.9±7.7
腫脹関節数 (28 関節)	7.8±4.8
圧痛関節数 (68 関節)	11.5±6.2
圧痛関節数 (28 関節)	8.0±4.5
PhGA (0-100)	55.7±24.4
PtGA (0-100)	51.5±20.1
疼痛 VAS (0-100)	54.6±19.4
疲労度 (0-100)	45.4±23.8
CRP (mg/dl)	2.4±3.8
ESR (mm/hr)	55.0±36.6
MMP-3 (ng/ml)	213.1±236.1
SDAI	26.5±10.1
CDAI	26.5±9.2
DAS28-ESR	5.4±1.0
DAS28-CRP	4.7±0.9
HAQ	1.0 ± 0.7
EQ-5D 効用値	0.6± 0.1

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

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)

分科会長・研究分担者 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
研究分担者 川上 純 長崎大学大学院リウマチ免疫病態制御学 教授
研究分担者 金子 祐子 慶応義塾大学医学部リウマチ内科 助教
研究分担者 松井 利浩 国立病院機構相模原病院リウマチ科 医長

研究要旨 生物学的製剤の導入と各種の臨床試験結果から、疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) の早期開始により関節リウマチの疾患活動性を可及的速やかに消失させ(寛解導入)、それを維持する治療戦略(「目標達成に向けた治療」: treat-to-target, T2T)の重要性が認識されている。本研究は、中・高疾患活動性を有する RA 患者に対し 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、関節構造変化および身体機能に与える影響を同定することを主目的とし、また寛解、低疾患活動性の日常臨床における達成率、T2T の実施率、障害要因を明らかにすること等を副次的目的としたコホート研究である。東京医科歯科大学薬害監視学講座に研究本部を設置し、多施設共同研究として計 24 施設にて実施し、目標症例数は計 311 例である。登録基準は、米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会による新分類基準を満たす中等度疾患活動性以上(SDAI>11 または CDAI>10)の RA 患者のうち、生物学的製剤を未使用かつ、登録時に DMARD を開始・変更・追加する患者(同一製剤の増量は含まない)もしくは生物学的製剤を開始する患者である。試験開始時と比較した、72 週後の Health Assessment Questionnaire等の評価による機能的予後および vdH-modified Total Sharp Scoreでの画像的予後を規定する因子を、多変量解析により同定する。平成 24 年 12 月現在、参加施設 24 施設において 272 例が登録され、107 例について 24 週までのデータが得られている。本研究の解析結果は、我が国における RA の標準的治療を確立するための重要なエビデンスになると考えられる。

A. 研究目的

関節リウマチ(以下 RA)による関節破壊の進行は、日常生活動作および生活の質の低下や社会的経済的損失にもつながるため、近年では早期診断、早期治療によって疾患活動性を速やかにコントロールすることの重要性が強調されている。生物学的製剤の導入と各種の臨床試験結果から、疾患修飾性抗リウマチ薬の早期開始により RA の疾患活動性を可及的速やかに消失させ(寛解導入)、それを維持する治療戦略(「目標達成に向けた治療」: treat-to-target, T2T)の重要性が認識され、世界的なコンセンサスとなっている。しかしながら我が国には、T2T のリコメン

デーションの裏付けとなる十分なエビデンスは存在しない。そこで、RA 臨床疫学データベース構築分科会では、中・高疾患活動性を有する RA 患者における寛解または低疾患活動性達成とその維持が、関節構造変化および身体機能に与える影響を同定することを主目的とし、寛解、低疾患活動性の日常臨床における達成率、T2T の実施率、障害要因を明らかにすることを副次的目的とした本研究を立案した。本研究の結果を解析することにより、我が国における RA の標準的治療を確立するための重要なエビデンスが得られると考えられる。

B. 研究方法

本研究の本部を東京医科歯科大学薬害監視学講座内に設置し、前述の分科会の研究分担者および研究協力者らの所属する表1の24施設で実施し、目標症例数を311例と設定した。各参加施設は、それぞれの施設の倫理審査委員会で承認を得たのちに実施する。また、本研究はヘルシンキ宣言（2008年改訂）および、「疫学研究（平成20年一部改正）に関する倫理指針」を遵守して実施する。倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を用いて十分な説明を行った後、患者の自由意思による同意を全ての参加患者から文書で得る。

本研究では、①米国リウマチ学会/欧州リウマチ学会新分類基準を満たす中等度疾患活動性以上(SDAI > 11 または CDAI > 10) (表2) の RA 患者、②RA による (主治医判断による) 腫脹関節数 2 個以上、かつ 圧痛関節数 2 個以上を有する患者、③成人かつ本研究への参加に関する同意を文書にて得られる患者、④生物学的製剤を未使用の RA 患者、⑤登録時に抗リウマチ薬を開始・変更・追加する患者、⑥定期的な外来通院が可能な患者を対象とする。本研究では T2T の治療アルゴリズム (図1) に沿って 3 か月毎に治療の有効性を評価し、治療を見直す。3 か月毎に臨床的疾患活動性を、6 か月ごとに身体機能 (Health Assessment Questionnaire, HAQ)、EQ5D および手足のレントゲン画像を評価する。主要評価項目は、試験開始時と比較した 72 週後の HAQ 等の評価による機能的予後および vdH-modified Total Sharp Score での画像的予後の規定因子である。因子の同定は多変量解析により実施する。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、T2T の実施率、T2T 実施の阻害要因などである。

C. 研究結果

本研究の参加施設 (24 施設) 全てにおいて倫理審査委員会の承認が得られ、平成 24 年 12 月までに 272 症例が登録された。228 例について登録時のデータが得られ、さらに観察中止、または除外となった症例を除いた 215 例 [男 47 例 : 女 168 例 ; 年齢は 61.9

+/- 13.6 (平均 +/- SD)] について登録時のデータを集計した。罹病期間は 4.9 +/- 8.3 年で、2 年未満が 58%、2 年以上 10 年未満が 13%、10 年以上が 29% を占めた。登録時の疾患活動性は SDAI 28.6 +/- 14.5、CDAI 26.4 +/- 13.8、DAS28-ESR 5.5 +/- 1.2、DAS28-CRP 4.8 +/- 1.1 であった。登録時の HAQ は 1.22 +/- 0.82、EQ5D 効用値は 0.62 +/- 0.15 であった。

24 週までデータの得られている 107 例について治療内容、疾患活動性と機能予後の経過について集計した。登録に伴う治療内容の開始・変更・追加は「これまで DMARD 投与歴がなく、non-biological DMARD (nbDMARD) が開始された」が 45 例、「nbDMARD から nbDMARD への変更」が 10 例、「nbDMARD に nbDMARD を追加」が 7 例、「nbDMARD に biological DMARD (Bio) を追加」が 41 例、「nbDMARD から Bio 単独へ変更」が 3 例、「DMARD 投与歴がなく、Bio 単独を開始」が 1 例であった (表2)。

登録時の SDAI による高疾患活動性 (HDA)、中疾患活動性 (MDA) はそれぞれ 50.5%、49.5% を占め、12 週ではそれぞれ 11.2%、29.0%、24 週では 7.5%、20.6% であった。低疾患活動性 (LDA)、寛解はそれぞれ 12 週で 44.9%、15.0%、24 週で 36.4%、35.5% と経過に従い寛解の割合が増加した (図2)。12 週では 16 例が寛解を達成し、91 例が寛解を達成しなかった。12 週で非寛解であった 91 例のうち、「治療を見直したか」について回答の得られている 87 例中、47 例が治療を見直し、40 例が治療を見直さなかった。治療を見直さなかった理由としては「寛解達成可能と予測」が最も多く 21 例、「LDA でよいと思った」は 7 例、「治療変更患者が同意しない」が 3 例、「有害事象のため」が 3 例、その他には「構造的変化による症状のため」、「手術を控えているため」等が含まれた。12 週で寛解に達した 16 例のうち 14 例は 24 週でも寛解を維持し、2 例は寛解を維持できなかった。12 週で寛解に達しなかった 91 例のうち、24 例は 24 週で寛解に達した。

107 例のうち HAQ 0.5 未満の割合は登録時 15.0%、12 週 40.2%、24 週 49.5% と HAQ 寛解の割合は増加し、

登録時からの有意なHAQ改善である0.22以上の改善は、12週では60.7%、24週では72.0%で見られた。EQ5Dについては107例のうち、98例で24週までの経過が得られ、12週で0.71 +/- 0.17、24週で0.75 +/- 0.18と改善がみられた。傾向としては全体の疾患活動性の改善とともに機能的予後の改善がみられた。

D. 考察

平成24年12月時点までに登録された本研究の症例のうち、107例について12週、24週の疾患活動性、機能的予後の経過が得られた。さらに一部の症例についてT2Tの実施状況、阻害要因についても情報が得られた。今後も着実にデータを累積し、48週、72週の画像的改善・機能的改善の規定因子、またT2Tの実施率、実施とその阻害要因について解析を行う。

E. 結論

当分科会に所属する24施設による、多施設共同前向きコホート研究として、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を開始した。平成24年12月までに272例が登録され、215例について登録時のデータが得られた。さらに107例について24週までの疾患活動性、機能的予後の経過が得られた。本研究を通じて、T2Tという国際的な治療戦略の有効性に関する日本人RA患者のデータを示すことにより、我が国全体のRA診療の質を向上させることが期待される。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 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, Ishigatsubo 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, Nagasawa 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 (Hoboken)*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*.

2. 学会発表

(1) Yamazaki H, Harigai M, et al. How to Assess Risks for Pulmonary Infection in Patients Receiving Immunosuppressive Treatment for Rheumatic Diseases? A Report from a Large-Scale Prospective Cohort Study. American College of Rheumatology (ACR) 2012. Washington DC, USA.

(2) Sakai R, Cho S, Harigai M, et al. Drug retention rates and risk factors for discontinuation due to adverse events in patients with rheumatoid arthritis receiving tumor necrosis factor inhibitors: comparison between biologics registries of Japan and Korea. Congress of Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Advancing Rheumatology in the Asian Pacific Region (APLAR). 2012, Amman, Jordan.

H. 知的財産権の出願・登録

特記事項なし

表1 参加施設一覧

代表者氏名	所属機関名
天野 宏一	埼玉医科大学総合医療センター
金子 祐子	慶応義塾大学
川上 純	長崎大学
松井 利浩	国立病院機構相模原病院
瀧美 達也	北海道大学
伊藤 聡	新潟県立リウマチセンター
猪尾 昌之	宇多津浜クリニック
井畑 淳	横浜市立大学
岩橋 充啓	東広島記念病院
太田 修二	おあしす内科リウマチ科 クリニック
奥田 恭章	道後温泉病院
金子 佳代子	草加市立病院
斉藤 和義	産業医科大学
杉原 毅彦	東京都健康長寿医療センター
田村 直人	順天堂大学
土橋 浩章	香川大学
長坂 憲治	青梅市立総合病院
南木 敏宏	東京医科歯科大学
野々村 美紀	国家公務員共済組合連合会 東京共済病院
萩山 裕之	横浜市立みなと赤十字病院
林 太智	筑波大学
日高 利彦	宮崎市民の森病院
平田 真哉	熊本大学

図1 T2T の治療アルゴリズム

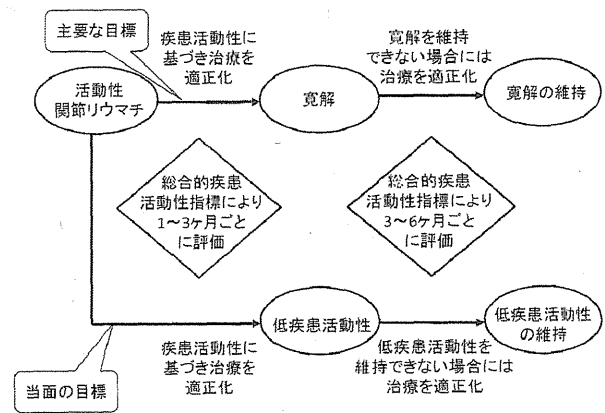
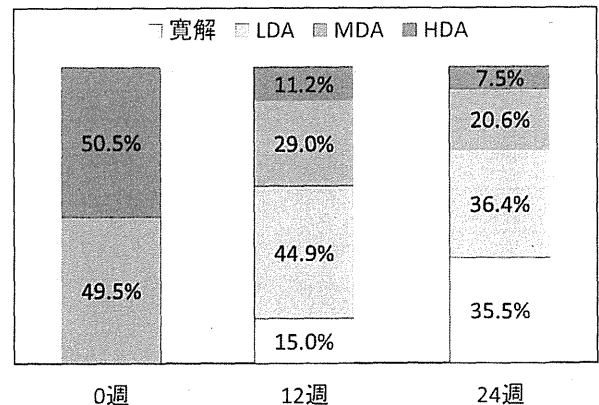


表2 登録時の治療変更内容 (107例)

治療の変更内容	例数
DMARD使用歴なし、nbDMARD開始	45
nbDMARDからnbDMARDへ変更	10
nbDMARDにnbDMARDを追加	7
nbDMARDにBioを追加	41
nbDMARDからBio単独へ変更	3
DMARD使用歴なし、Bio単独開始	1

図2 登録時、12週、24週のSDAI (107例)



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

関節リウマチにおける合併症に関する研究 (COMORA 試験)

分科会長・研究分担者 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

研究要旨 COMORA 試験 (Evaluation of co-morbidities in rheumatoid arthritis: the COMORA study) は、関節リウマチ (RA) 患者における各種合併症の頻度および合併症に対する診療に関して調査を行うことを目的とした国際共同研究である。本邦では東京医科歯科大学に本部を設置し、国内の共同研究施設を含め計 8 施設で日本人 RA 患者 207 症例のデータを収集し、各種合併症の罹患率、合併症に関連する検査の実施頻度などを調査した。その結果、年齢、男女を問わず 1 年以内に 80%以上の患者で血圧、血糖、コレステロール値が測定されており、合併症を考慮した診療が行われていると考えられた。また保険データベース、Japan Medical Data Center Claims data を用いて、RA 患者および全登録者における各種合併症の罹患率を比較検討した。RA 患者では、狭心症、心筋梗塞、慢性虚血性心疾患、脳梗塞、高血圧、脂質異常症脂質異常症、糖尿病、骨粗鬆症の合併頻度が高く、特に 64 歳以下の若年 RA 患者で全登録者と比較して合併症の罹患頻度が高率であった。RA 患者では若年時より合併症に留意した診療が必要と考えられた。来年度は国外データとの比較を行い、日本の RA 患者の合併症の特徴等の検討を行う。

A. 研究目的

関節リウマチ (以下 RA) の予後を規定する因子として併存する各種合併疾患が知られており、特に欧米では RA 患者において心血管病変の発症リスクが 1.5~2 倍高値であり、また RA 患者の死亡原因の約 50%が心血管病変であることが報告されている。しかし、これらの合併症に関する詳細な疫学データは我が国では得られていない。

厚労省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班 (課題番号:H23-免疫-指定-016) RA 臨床疫学データベース構築分科会では、RA 診療の国際標準に基づき、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察ガイドライン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ことを目標としている。

そこで本分科会では、RA 患者における各種合併症の頻度およびその状態に関する系統的な調査を実施し、関連する臨床的要因、社会的要因などを明らかにすること、また実臨床の場においてそれら合併症に対する診療の現

状の解析を目的として COMORA 試験 (Evaluation of co-morbidities in rheumatoid arthritis: the COMORA study) を昨年度より実施している。さらに本年度は、保険データベースを用いて、RA 患者の各種合併症の頻度を詳細に解析した。RA の治療戦略の構築に貴重なデータとなることが期待される。

B. 研究方法

COMORA 試験は国際的な実施責任者を Maxime Dougados 博士 (フランス) とし、日本を含め世界 17 か国、各国 200 人以上の RA 患者を対象に、全く同一情報を収集し電子症例報告書に入力する。国内では、東京医科歯科大学に本部を置き、国内の共同研究施設を含め 8 施設で実施し、対象患者数は各施設 25 人、計 200 人と設定した。本研究はヘルシンキ宣言 (2008 年改訂) および、「疫学研究 (平成 19 年改正・平成 20 年一部改正) に関する倫理指針」を遵守して実施した。各施設の研究協力者は本研究計画の承認を倫理審査委員会等で受けた後に、研究を開始した。全ての研究参加患者に倫理審査委員会承認の得ら

れた同意説明文書による十分な説明を行い、自由意思による文書同意を得た。

外来通院中の1987年ACR分類基準を満たすRA患者を対象として調査を行った。同意を取得後、患者へのインタビュー形式で以下の項目を調査した：人口統計学的項目（年齢、生年月日、性別、体重、身長、喫煙状態、飲酒、教育、婚姻）、合併症に関する項目（循環器疾患・脂質異常・感染症とワクチン接種・悪性腫瘍・骨粗鬆症・消化器疾患・精神神経疾患・慢性呼吸器疾患およびそれらに関する検査結果など）、RAに関する項目（罹患年数、罹患関節、活動性、関節外症状、手術歴、治療歴、現在の治療薬剤、患者によるRAの評価、労働状況、身体機能など）。国内全ての研究共同施設でのデータを本部で回収した後、データベースを作成、解析した。

保険データベースを用いた解析は、Japan Medical Data Center Claims dataを用いた。Claims dataには、20の健康保険組合加入者とその扶養者、約100万人（以下、被登録者）の入院、入院外、調剤レセプトの情報が含まれる。2012年1月から2012年6月に継続して健康保険組合への在籍が確認できた被登録者のうち、同期間中にRAの診断名が2回以上、2ヶ月以上の間隔をおいて付与された18歳以上の被登録者をRA患者と定義した。また同一期間内に一度でも各合併症の診断名が付与された場合に、当該合併症を有すると定義した。保険病名の使用を考慮して、病名および当該合併症の治療薬使用がある場合に当該合併症を有すると定義した解析も実施した。

群間の頻度の比較には χ^2 乗検定を用いた。探索的研究であるので、多重比較は考慮せずに $p < 0.05$ を有意とした。

C. 研究結果

COMORA試験においては、国内施設より計207人[男39人、女168人；年齢 62.8 ± 12.7 歳（平均 \pm SD）]のRA患者を登録した。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。さらに本年度は、この結果を年齢65歳未満・以上、および男女別で詳細に解析した。患者数は65歳未満男性16人、65歳未満女性94人、65歳以上男性23人、65歳以上女性74人であった（以下の合併率%も

この順で表示）。高血圧は31.3%、17.0%、34.8%、51.4%、脂質異常症は25.0%、19.1%、38.1%、24.3%、糖尿病は18.8%、4.3%、30.4%、12.2%、虚血性心疾患は6.3%、1.1%、13.0%、6.8%、脳卒中は0.0%、2.1%、0.0%、1.4%にみられた。高血圧、糖尿病、虚血性心疾患は65歳以上で有意に高頻度であり、また糖尿病の合併は男性の方が有意に高頻度であった。合併症の評価としては、過去1年以内の血圧測定は93.4%、89.4%、95.7%、93.2%、血糖の測定は100%、81.9%、87.0%、94.6%、コレステロール値の測定は81.3%、84.0%、82.6%、90.5%で行われていた。骨粗鬆症に対して、骨密度の測定は31.3%、62.8%、52.5%、86.5%で行われていた。また、肺炎球菌ワクチンの接種は6.3%、11.7%、21.7%、36.5%で、インフルエンザワクチンは93.8%、83.0%、87.0%、83.8%で接種されていた。

Japan Medical Data Center Claims dataの18歳以上の登録者数は、725,546人（男390,695人、女334,851人）であり、そのうち研究方法に記載した方法で1466人（男401人、女1065人）のRA患者を同定した。狭心症、心筋梗塞、慢性虚血性心疾患、脳梗塞、高血圧、脂質異常症、糖尿病、骨粗鬆症の合併頻度を、RA患者および全登録者間で比較した。表1に示すように、解析したすべての合併症の頻度、また病名に加えてその疾患に対する治療を投与されている頻度は、RA患者全体、男性RA患者、女性RA患者のいずれにおいても、全登録者よりも有意に高値であった。

次に、男女各々、18-64歳、65歳以上において、同様に検討した。男性18-64歳では、解析したすべての合併症の頻度、また病名に加えてその疾患に対する治療を投与されている頻度は、RA患者で有意に高値であった。しかし、男性65歳以上では、いずれかの合併症、脂質異常症（治療薬あり）、糖尿病、骨粗鬆症、骨粗鬆症（治療薬あり）のみRA患者で高頻度であった。また女性18-64歳では、心筋梗塞、心筋梗塞（治療薬あり）、慢性虚血性心疾患（治療薬あり）以外は、RA患者で高頻度であった。18-64歳の女性RA患者で高頻度であった合併症のうち、女性65歳以上では、慢性虚血性心疾患、脳梗塞、脳梗塞（治療薬あり）、高血圧、高血圧（治療薬あり）、脂質異常症（治療薬あり）、糖尿病（治療薬あり）で有意差を認めなかった。

COMORA と Japan Medical Data Center Claims data の RA 患者の結果を比較すると、後者において、全年齢で女性の糖尿病の合併頻度が高値、65 歳以上の女性で脂質異常症、虚血性心疾患、脳卒中の頻度が高値であったが、その他有意な違いは認めなかった。

D. 考察

日本人 RA 患者 207 人から高血圧、脂質異常症、糖尿病、虚血性心疾患、脳卒中の合併率を検討した。合併症の評価に関しては、年齢、男女を問わず 1 年以内に 80% 以上の患者で血圧、血糖、コレステロール値が測定されており、合併症を考慮した診療が行われていると考えられた。一方、骨密度の評価は女性では高率に行われていたが、男性では 65 歳以上でも 50% 程度であった。また、インフルエンザワクチンは年齢、性別にかかわらず 80% 以上で接種されていたが、肺炎球菌ワクチンの接種率は 65 歳以上でも約 30% 程度と低率であった。骨密度測定実施率、肺炎球菌ワクチンの接種率の改善が望まれる。今後、他の COMORA 参加国のデータが得られた時点で本邦のデータと比較し、本邦の特徴を検討する。

Japan Medical Data Center Claims data を用いた解析により、今回検討したすべての合併症（狭心症、心筋梗塞、慢性虚血性心疾患、脳梗塞、高血圧、脂質異常症、糖尿病、骨粗鬆症）が RA 患者で高頻度であった。さらに 64 歳以下と 65 歳以上で検討すると、64 歳以下では男性ですべての合併症、女性で心筋梗塞以外すべての合併症が RA 患者で高率に認められた。しかし、65 歳以上では男性では糖尿病、骨粗鬆症のみ、女性では狭心症、脂質異常症、糖尿病、骨粗鬆症のみ RA 患者で高頻度であった。RA 患者においては、64 歳以下の若年者であってもこれらの合併症を有する可能性が高いことより、若年時より合併症に留意した診療が必要と考えられる。

今回は RA 患者と全登録者の間で性別・年齢のみで層別化して合併症罹患率を比較したが、両群間では合併症頻度に影響を与える可能性のある多くの因子が異なっていることが予想される。今後はこれらの因子を疫学的手法により適切に調整し、より正確な合併症頻度の比較・検討を行う必要がある。

また COMORA と Japan Medical Data Center Claims data

で合併症の頻度に大きな違いは認めなかったことより COMORA も有用なデータとなり得ると考えられ、今後の海外とのデータ比較に用いていく。

E. 結論

日本における RA 患者の合併症の罹患頻度および合併症に留意した診療の実施状況に関して COMORA 試験の結果を用いて検討した。さらに、保険データベースを用いて、RA 患者の合併症の頻度を、登録患者全体の合併症頻度と比較した。本研究結果は、RA 患者の合併症を考慮した診療についての貴重なデータとなる。今後はさらに合併症を有する患者の詳細な特徴を解析し、実臨床における RA マネジメントの改善に繋げたい。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 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 (Hoboken)*. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 64:1125-34. 2012

2. 学会発表

(1) Yamazaki H, Harigai M, et al. How to Assess Risks for Pulmonary Infection in Patients Receiving Immunosuppressive Treatment for Rheumatic Diseases? A Report from a Large-Scale Prospective Cohort Study. *American College of Rheumatology (ACR)* 2012. Washington DC, USA.

(2) Sakai R, Cho S, Harigai M, et al. Drug retention rates and risk factors for discontinuation due to adverse events in patients with rheumatoid arthritis receiving tumor necrosis factor inhibitors: comparison between biologics registries of Japan and Korea. *Congress of Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Advancing Rheumatology in the Asian Pacific Region (APLAR)* 2012, Amman, Jordan.

H. 知的財産権の出願・登録

なし

COMORA研究は、下記の研究協力者により、その所属施設において行われた。(所属・職名は実施時)

猪尾昌之	医療法人社団協志会口宇多津浜クリニック、院長
太田修二	株式会社日立製作所多摩総合病院リウマチ膠原病センタ・リウマチ科、センター長
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
長坂憲治	青梅市立総合病院リウマチ・膠原病科、副部長
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、部長
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

表1 RA患者および全登録者(A11)での合併症の比較

	RA (n=1,466)	All (n=725,546)	p値
いずれかの合併症を有する患者数	896 (61.1%)	92437 (12.7%)	<0.001

合併症	RA (n=1,466)	All (n=725,546)	p値
狭心症	120 (8.2%)	8169 (1.1%)	<0.001
治療薬あり	70 (4.8%)	6098 (0.8%)	<0.001
心筋梗塞または陈旧性心筋梗塞	10 (0.7%)	1372 (0.2%)	<0.001
治療薬あり	9 (0.6%)	1204 (0.2%)	<0.001
慢性虚血性心疾患	16 (1.1%)	1914 (0.3%)	<0.001
治療薬あり	10 (0.7%)	1418 (0.2%)	0.001

合併症	RA (n=1,466)	All (n=725,546)	p値
脳梗塞	72 (4.9%)	8293 (1.1%)	<0.001
治療薬あり	35 (2.4%)	3352 (0.5%)	<0.001
高血圧	361 (24.6%)	53409 (7.4%)	<0.001
治療薬あり	301 (20.5%)	46171 (6.4%)	<0.001
脂質異常症	439 (29.9%)	53644 (7.4%)	<0.001
治療薬あり	265 (18.1%)	32715 (4.5%)	<0.001
糖尿病	355 (24.2%)	29752 (4.1%)	<0.001
治療薬あり	74 (5.0%)	13879 (1.9%)	<0.001
骨粗鬆症	422 (28.8%)	6886 (0.9%)	<0.001
治療薬あり	273 (18.6%)	3989 (0.5%)	<0.001