

関節リウマチ診療ガイドライン作成のための「患者の治療に対する意識」に関する研究

研究分担者 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
研究分担者 中山 健夫 京都大学大学院医学研究科 健康情報学 教授
研究協力者 長谷川 三枝子 日本リウマチ友の会 会長
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 新ガイドラインに患者の価値観を反映するためのエビデンスを創出することを目的として、公益社団法人日本リウマチ友の会の協力を得て、関節リウマチ患者計 2,222 名を対象とした郵送アンケート調査と、5名の患者代表を対象としたフォーカスグループインタビューを実施した。アンケート調査の結果、ガイドライン作成 CQ に挙げられた項目はいずれも患者の関心が高く、価値観のばらつきは小さいことが分かった。フォーカスグループによりアンケート調査結果の妥当性が確認された。また患者にとって治療とは好んで受けるものではなく、益と不利益のトレードオフの結果選択するものであり、医師が治療について十分に説明し、患者と話し合うことの重要性が示された。

A. 研究目的

関節リウマチ（RA）の新ガイドラインに患者の価値観を反映するためのエビデンスを創出することを目的として、「RA 患者の治療に対する意識に関する研究」を行った。

EULAR の「Treat to Target (T2T) = 目標達成に向けた治療」の推奨文の第 1 文には、「RA 治療は、患者と RA 医の合意に基づいて行われるべきである」との基本的な考え方が掲げられている。そこで、今回の研究では自記式質問紙を用い、日本の RA 医療の現場において、医師と患者が「どれほど治療目標について話し合っているか」、「現在の医療に満足しているか」を把握することとした。さらに現在の医療に対する要望について、自由に記載できる欄を設け、患者のニーズ、価値観の把握を試みた。また、近年、患者視点を重視した臨床指標の開発などでフォーカスグループの有用性が注目を集めている。本研究でもアンケート調査に加え、ガイドライン作成分科会で重要とされた臨床上のトピックについてフォーカスグループインタビューを行い、推奨度決定のための患者の価値観や好みに関する情報を収集した。

B. 研究方法

公益社団法人日本リウマチ友の会の協力を得て、20-30 代（222 人）の全会員と、全国都道府県別年齢層別は無作為抽出した 40、50、60、70 代会員各 500 人（計 2,222 名）にアンケート用紙を送付した。主な調査内容は、①現在の主治医と治療目標について話し合ったことがあるか（「ある」／「説明を受けたことがある」／「どちらもない」の三択）、②今受けている医療にどのくらい満足しているか（100 点満点で評価）、③主治医、医療に希望すること（自由記載）の 3 点である。

「今受けている医療への満足度」の決定要因を探索するため、「満足度が 81 点以上か否か」を目的変数としたロジスティック回帰分析を行い、各項目について基準となる回答に対する回答毎のオッズ比（OR）を算出した。

「主治医、医療に希望すること」についてはすべての記載内容をコーディングし、コンセプトの抽出とカテゴリー化を行った。ガイドライン作成分科会で重要とされた臨床上のトピックと一致したコンセプト／カテゴリーについては、各治療の受け入れや

すさ、主な要望について注意深く意見を抽出し、ばらつきを大・小で評価した。

フォーカスグループは、5名の日本リウマチ友の会会員を対象に、2013年9月4日に実施した。研究分担者1名（小嶋）がファシリテーターを務め、ガイドライン作成分科会が選んだ臨床上重要なトピックについて、アンケートの分析結果が妥当かどうか、患者個人として抱く思い、期待、不安、治療を選択する上での判断基準など自由に語りあった後、各治療に対する評価を各自ワークシートに書き込むよう依頼し、その場で回収した。フォーカスグループの内容はICレコーダーに音声記録したものをテキスト化し、小規模データの質的分析に適した手法であるSCAT法（大谷尚, 感性工学 2011; 10: 155-160）を用いて分析した。

アンケートの自由記載欄およびフォーカスグループの内容の分析は2名の質的研究者が独立して行い、研究分担者1名（小嶋）が確認作業を行った。分析内容の不一致があった場合は3名で協議し決定した。

（倫理面への配慮）

全ての研究計画は、名古屋市立大学大学院医学研究科倫理審査委員会の承認を得た後、実施した（受付番号 850, 860）。アンケート用紙は日本リウマチ友の会事務局より返信用封筒を同封して発送し、無記名で、対象者が自由意思により回答できるよう配慮した。フォーカスグループは個別に調査趣旨を説明し、書面による同意を得て行った。

C. 研究結果

2013年8月12日から9月末日までの間に1484通が返送された（回収率66.8%）。年齢不明3人、80才以上3人を除外し、1470人を解析対象とした。自由記載欄の内容分析はすべての回答を対象とした。アンケート回答者の平均（標準偏差）年齢は57.3(12.9)歳、罹病期間17.9(12.2)年、「今日の全体的なリウマチの具合（Patient Global Assessment, PtGA）」32.6(24.6)、「現在受けている医療への満足度」75.5(18.9)であった。解析対象者のうち男性は5.9%（87人）で、すべての項目において有意な男女差は

見られなかった。

＜アンケート調査の集計分析結果＞

PtGAと医療への満足度の間には有意な負の関連があり（順位相関係数 $=-0.46$, $p<0.001$ ）、PtGAの値が小さいほど医療への満足度が高い傾向が見られた。

表1に、各項目の回答の割合と、ロジスティック回帰分析の結果を示す。「主治医と治療目標について話し合ったことがある」、「主治医がRA専門医」、「RAの症状が寛解」、「PtGAが10以下」であることは、それぞれ「医療への高い満足度」との独立した強い関連が見られた（ $p<0.001$ ）。

＜アンケート自由記載欄の分析＞

返送されたアンケート総数1484通の中で、「主治医、医療に希望すること」に記載があった1277通の内容をコード化し、コンセプトの抽出とカテゴリー化を試みた。これらの中にはガイドライン分科会により臨床上重要として挙げられたトピックが網羅されており、今回のガイドラインの治療トピックが、患者の関心の高い項目であることが確認された。

各治療の受け入れやすさと要望については、生物学的製剤については「著効」を訴える人が「無効」を上回り、また経済的理由や合併症・副作用などのため使用できないが、条件を整えば積極的に使いたいと思っている人が多数を占める状況が確認された。一方、現在使用できる生物学的製剤は注射薬であるため、針を刺すのが嫌だという意見もあり、生物学的製剤が全面的に受け入れられているわけではなかった。

メトトレキサート、ステロイドに関する記載は生物学的製剤に比べると圧倒的に少なく、有用性に関する情報はなかった。薬物療法全般について、患者間の価値観のばらつきは小さく、いずれも患者の多くは「できるだけ薬を使いたくない」という考えを持っており、長期服用による弊害を恐れ、効果と害に対する十分な説明を主治医に求めていた。しかしながら、薬剤の変更に関しては、「患者に選択肢を持たせてほしい」という意見に対し、「治療上の判断は

表1. アンケートの回答別「医療への満足度が81点以上」となる見込み(オッズ比)

	人数	%	項目ごとの解析			すべての項目の影響を調整した解析		
			OR	95% 信頼区間	p値	OR	95% 信頼区間	p値
現在の主治医とリウマチの治療目標について話し合ったことがありますか？								
どちらもない	330	22.4	1.00			1.00		
話し合ったことがある	627	42.7	3.56	2.58 - 4.91	<0.001	3.09	2.18 - 4.40	<0.001
説明を受けたことがある	489	33.3	1.97	1.40 - 2.77	<0.001	2.09	1.44 - 3.02	<0.001
未記入	24	1.6	2.38	0.91 - 6.24	0.07	2.55	0.91 - 7.17	0.08
罹病期間								
7.5年未満	367	25.0	1.00			1.00		
7.5年以上17年未満	374	25.4	1.40	1.04 - 1.90	0.03	1.65	1.17 - 2.33	0.01
17年以上26年未満	385	26.2	0.94	0.69 - 1.29	0.71	1.51	1.05 - 2.16	0.03
26年以上、不明	344	23.4	0.92	0.65 - 1.30	0.64	1.39	0.95 - 2.06	0.09
主治医はリウマチ専門医ですか？								
いいえ、不明	192	13.1	1.00			1.00		
はい	1278	86.9	2.27	1.55 - 3.32	<0.001	1.99	1.31 - 3.021	0.001
現在のリウマチの症状は、一年前とくらべてどうですか？								
変わらない	663	45.1	1.00			1.00		
寛解した	82	5.6	9.10	5.12 - 16.2	<0.001	4.79	2.55 - 9.00	<0.001
良くなった	433	29.5	2.04	1.58 - 2.63	<0.001	1.92	1.46 - 2.53	<0.001
悪くなった	283	19.3	0.39	0.27 - 0.57	<0.001	0.50	0.34 - 0.74	<0.001
未記入	9	0.6	2.42	0.48 - 12.1	0.28	2.23	0.41 - 12.01	0.35
今日の全体的なリウマチの具合はどうですか？								
ptGA>10	1152	78.4	1.00			1.00		
ptGA≤10	318	21.6	4.97	3.79 - 6.51	<0.001	3.26	2.40 - 4.42	<0.001

性・年齢調整ロジスティック回帰分析により算出。解析対象人数1470人。

医師主導が良い」と言う患者もあり、また「最新の治療を取り入れてほしい」という意見に対し、「現状維持希望/強い薬は不要」と回答する患者もいるなど、価値観のばらつきが見られた。手術治療に関しては、侵襲性があり抵抗感も強いが、経験した患者は確かな効果を実感していた。「変形を治したい/変形が辛い」との訴えが全体で39件あり、整形外科治療のニーズは高いことが確認された。

リハビリ治療に関する要望は全体のサブカテゴリの中でも件数が多く、患者のニーズに対し十分対応できていない現状が伺われた。特に、内科・整形外科と連携し、発症後早期から術前・術後を含めた継続的なリハビリ治療を求める声が多く聴かれた。診断と治療について、触診してほしい、患者の価値観、生活に合った治療を希望、長期的視野に立った治療方針が知りたいといった要望が多く見られた。合併症および妊娠・出産についてはRA治療との両立が課題であり、よりきめ細やかな情報の提供、他科との連携を求める声が聴かれた。医療経済面につい

て、治療費に関する訴えは群を抜いて多く、特に高額な生物学的製剤に対する公的補助の要望が多かった。その他、生活面について、仕事との両立、患者間の情報交換の場の充実や生きがいを求めた社会参加への支援を求める声もあった。

<フォーカスグループ>

すべての治療トピックについて、アンケート調査の分析結果が妥当であることが確認された。生物学的製剤の登場は、従来の抗RA薬と違い、効果が実感できる画期的な薬として好意的に受け止められている一方、長期使用に伴う不安は大きく、どのような状態になったら休薬できるのか、寛解基準を明確にしてほしいとの要望が出された。メトトレキサート、ステロイド、その他の薬物療法については、アンケート調査では抽出できなかった有用性が確認され、それぞれの薬剤について、患者が有用性を正しく理解できるよう、十分な説明が必要であることが指摘された。

フォーカスグループの中で、「治療法に対する好み」という表現に対する抵抗感が示された。リハビリを除くすべての治療法において強い副作用もしくは侵襲性があり、「好む」ものではない。納得、共感、賛同、と言った表現が適切ではないか、との提案があった。これに従い、本調査では、治療法に対する「好み」ではなく、「賛同の程度」を5段階（1:賛同できる～5:賛同できない）で評価することとした。5人の参加者の各治療法の評価の平均は2.0前後であった。リハビリテーションについては全員が一致して「1.0:賛同できる」と評価した。

D. 考察

診療ガイドラインの策定に患者の価値観を反映させることは、現在国際的に必須となっており、ACR、EULARにおいても、複数の患者代表がガイドライン作成委員会に参加している。患者の価値観に関する情報の集約方法として確立されたものはないが、今回のような大規模なアンケート調査およびフォーカスグループから患者のニーズ、価値観を汲み取ろうとする試みは従来にない新しい形と言える。

本調査を通して改めて明らかになった点として、患者にとって治療とは手放して受け入れられるものではなく、メリットとデメリットのトレードオフの結果、選択されるものであるということである。治療の最終的な決定権を患者が持つか、主治医が持つべきかについては価値観のばらつきが見られたが、医師から十分な説明を受け、納得し、合意の上で決めたいとの願いは、多くの患者に共通のものであった。

今回の調査において、主治医と「治療目標について話し合ったことがある」と回答した患者は全体の42.7%であったが、この患者群は、単に説明を聞いたことがある患者群に比べ、医療への満足度が有意に高かった。この背景として、わが国の医療文化においては、患者が医師から「説明を受けること」と「話し合うこと」の間にギャップがあり、その差が満足度の差異を生じる要因の一つとなっている可能性がある。

患者発のエビデンスをガイドラインに収載することにより、リウマチ医に患者の視点を尊重する姿勢

を促すと共に、将来に向けてリウマチ医と患者の情報共有の推進が図られることが期待される。本ガイドラインがRA診療の場に浸透することにより、すべてのRA医が担当患者と治療目標について話し合い、両者の合意の下にT2Tが実践されるようになることを強く願う。

E. 結論

アンケートとフォーカスグループは、RA治療に対する患者の価値観に関する情報の収集に有用である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) Kojima M, Kojima T, Suzuki S, Takahashi N, Funahashi K, Kato D, Hanabayashi M, Hirabara S, Asai S, Ishiguro N. Alexithymia, Depression, Inflammation and Pain in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res.* 2013, In press.

(2) 小嶋雅代, 小嶋俊久, 難波 大夫, 茂木 七香, 大谷 尚, 高橋 伸典, 加藤 大三, 舟橋 康治, 松原 浩之, 服部 陽介, 石黒 直樹. 関節リウマチ患者は薬物治療の変化をどのように感じているか; フォーカスグループによる質的研究. *中部リウマチ* 2013;43(1):17-20.

(3) 小嶋雅代. 周術期患者における死亡率と心血管イベントの発現. *リウマチ科* 2013; 46(4): 471-8.

2. 学会発表

小嶋雅代, 小嶋俊久, 石黒直樹, 荒井健介, 辻村尚子, 藤田ひとみ, 岡京子, 細野晃弘, 鈴木貞夫. 関節リウマチにおける患者自身の全般評価の測定方法に関する検証. 第24回日本疫学会学術総会(2014年1月24日, 仙台).

H. 知的財産権の出願・登録

なし.

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・治療研究事業免疫アレルギー研究分野)

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」

RA 診療ガイドライン作成分科会

平成 25 年度ガイドライン作成経緯に関する報告書

研究分担者(分科会長) 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診療ガイドラインを新しい GRADE 法を用いて作成した。システマティックレビューに基づくエビデンスの質の評価に加え、患者の価値観や好み、望ましい効果と望ましくない効果のバランス、正味の利益とコスト・資源の利用のバランスも考慮したうえで、患者代表や各分野の専門家をも含むパネル会議を開催して推奨の強さを決定した。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

伊藤 宣	京都大学大学院医学研究科感覚運動系外科学整形外科学・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
小嶋俊久	名古屋大学医学部附属病院整形外科・講師
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
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
平田信太郎	産業医科大学医学部第一内科学講座・講師
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

研究協力者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

長谷川三枝子	社団法人日本リウマチ友の会・会長
津谷喜一郎	東京大学大学院薬学系研究科・医薬政策学 特任教授
五十嵐 中	東京大学大学院薬学系研究科・医薬政策学 特任助教

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。

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、2013年度は最終年度である。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した。

B. 研究方法

本年度は4回の分科会会議(うち2回はパネル会議)を行い、ガイドライン作成を進展させた。特にパネル会議では患者代表も加えて合意形成を行い、各々

の推奨文に対する推奨度を決定した。

C. 研究結果

1. 分科会の開催

- ① 第8回分科会:2013年4月6日(火)15:00-17:00
於:ベルサール八重洲
- ② 第9回分科会(第1回パネル会議):2013年9月16日(月)13:00-18:00 於:東京ステーションコンファレンス
- ③ 第10回分科会(第2回パネル会議):2013年10月6日(日)09:00-15:30 於:東京ステーションコンファレンス
- ④ 第11回分科会:2013年12月19日(木)16:00-16:30 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基本となるもので、2011年度から各委員が精力的に検討してきた。既定方針通りに既存のCochran Reviewがある場合はそれを評価し、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した。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った。これによりエビデンスに基づく各治療の推奨文が作成された。

3. 患者の価値観や好み

小嶋雅代委員が日本リウマチ友の会の協力を得て患者アンケートを行い、さらに患者会のコアメンバーからフォーカスグループを集めて討議し、関節リウマチ診療に対する患者の意見を集めるとともに各治療に対する患者の好みや要望をまとめた(別項参照)。

4. 望ましい効果と望ましくない効果のバランス

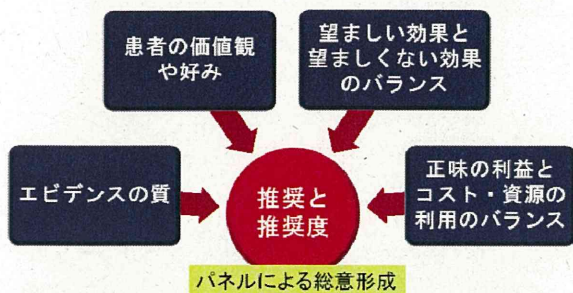
日本で市販されている関節リウマチに適応を有する薬剤のすべてについて、販売している製薬会社に協力を求め、開発治験から市販後臨床試験まで、厚生労働省に報告書を提出したすべての臨床試験の概要の提供を受けた。特に有害事象、重篤な有害事象、副作用、重篤な副作用の例数・頻度を調査し、表にまとめてパネル会議の検討資料を作成した。

5. 正味の利益とコスト・資源の利用のバランス

4. の調査において、日本で市販されている関節リウマチに適応を有する薬剤のすべてについて、標準用量で用いた場合の年間薬剤費を算出し、表にまとめてパネル会議の検討資料を作成した。

図 1: GRADE による診療ガイドラインの作成プロセス

GRADEによる診療ガイドラインの作成プロセス



6. パネル会議

2013年10月6日(日)と12月19日(木)の2日間にわたりパネル会議を実施した。

パネル会議では、研究代表者、研究分担者、研究協力者のほか、日本リウマチ友の会の幹部2名も参加し、以下の専門分野を含むことになった。

・臨床医(リウマチ学、内科学、整形外科学)、疫学、生物統計学、医療経済学、患者代表

写真 1: パネル会議の様様



1. 計 88 の臨床的クエスチョンについて、山中分科会長より 44 の推奨文と推奨の強さ(当日追

加分含む)が呈示された。各担当者より概略の説明のうえ協議した結果、38 の推奨文に集約された。合併症については、全体で推奨文をまとめ、解説を各項目で記載する方針とした。

2. パネル出席者により、アウトカム全般に対するエビデンスの強さ、益と害のバランス、患者の価値観・好み・負担、益とコスト・資源、推奨への合意について第 1 回の投票を実施した。推奨への合意が 1-5 段階の平均 4 以上の場合は合意が得られたこととし、4 未満の項目については再度協議を行った。
3. 注射金製剤、ブシラミン、ミゾリビン、レフルノミド、イグラチモドに関する推奨文は平均 4 未満となったため、再度協議を行い、レフルノミド、イグラチモドについては推奨文を修正した。これら 5 項目について、推奨への合意について第 2 回の投票を実施した。この結果、ミゾリビンについては平均 4 未満(2.8)となったため推奨文を削除、他の 4 項目については 4 以上となったため推奨文を採用した。
4. パネル会議の結果、作成された推奨文と推奨の強さを表 1 に示す。同意度は 5 点を満点とした投票者の平均値であり、標準偏差(SD)と共に記載した。上記の削除された項目は記載していない。

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. 研究代表者(宮坂)、分科会長(山中)を中心に総論を作成する。積み残し事項についても総論で確認する。
2. 医療経済学的内容、患者の視点の記載も充実させる。
3. 日本リウマチ学会理事会で承認を得たうえ、学会ホームページ上でパブリックコメントを募る。
4. 最終的には出版の準備を進める。

D. 考察

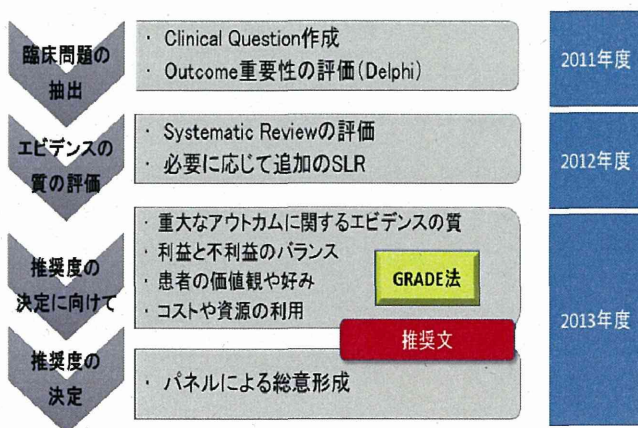
関節リウマチの治療方針として、日本の日常診療で利用できるガイドラインを、新たに開発された GRADE 法に基づいて作成することができた。

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 に基づいて作成したが、本方法はまだ開発されたばかりで、他の医学領域においても試行過程である。特に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く、その経緯が注目されていた。本ガイドライン作成に当たっては作業量も多く、実施に困難をきたしたが、研究分担者の多大な努力と貢献により着実に進行し、本年度は患者代表を含むパネル会議を開催して総意形成を得ることに成功した。従来のガイドラインは臨床研究のエビデンスのみに基づいて作成されていたのに対し、本ガイドラインは患者の価値観や好み、望ましい効果と望ましくない効果のバランス、正味の利益とコスト・資源の利用のバランスも考慮したうえで推奨度が決定されたことが画期的であり、まさに日常診療に即応しうるガイドラインであると考えられる。

今後、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出版する。

図 2：ガイドライン作成分科会の経緯

RA治療ガイドライン作成手順



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 法を用いて作成した。エビデンスの質、患者の価値観や好み、望ましい効果と望ましくない効果のバランス、正味の利益とコスト・資源の利用のバランスも考慮したうえで推奨度が決定されたことが画期的である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 山中寿:いま求められる日本初の RA 診療ガイドライン作成に向けて: RA 診療ガイドライン作成の方針と経緯 第 57 回日本関節リウマチ学会総会・学術集会 (2013 年 4 月 20 日、京都)
2. 川人豊:いま求められる日本初の RA 診療ガイドライン作成に向けて: 薬物療法(1) Non-Bio DMARDs 第 57 回日本関節リウマチ学会総会・学術集会 (2013 年 4 月 20 日、京都)
3. 岸本暢将:いま求められる日本初の RA 診療ガイドライン作成に向けて: 薬物療法(2) Biologics 第 57 回日本関節リウマチ学会総会・学術集会 (2013 年 4 月 20 日、京都)
4. 松下功:いま求められる日本初の RA 診療ガイドライン作成に向けて: 手術療法 第 57 回日本関節リウマチ学会総会・学術集会 (2013 年 4 月 20 日、京都)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

表1：パネル会議の結果集計（1）

CG#	カテゴリ	CQ	推奨文最終案	推奨の強さ	同意度(5点満点)平均	SD
1	MTX-1	MTX以外のDMARDs不応性の関節リウマチ患者で、MTX投与は投与しなかった患者に比較して疾患活動性を抑制するの否か。	MTX以外のDMARDs不応RA患者にはMTXの投与を推奨する。	強い	5.00	0.00
2	MTX-2	関節リウマチ患者にMTX投与は投与しなかった例に比較して青銅関節破壊は抑制するの否か。				
3	MTX-3	DMARDs未投与、MTX以外のDMARDs不応性患者の関節リウマチ患者において、MTX単独療法は、MTX+MTX以外のDMARDとの併用療法に比較して、効果と副作用の差を認められるか。				
4	MTX-4	MTX不応性関節リウマチ患者において、MTX単独療法は、他のDMARDとの追加併用療法に比較して、効果と副作用の有用性が高いか。				
5	MTX-5	関節リウマチ患者で、MTX1回投与は複数回投与に比較して有用性が高いか。				
6	MTX-6	関節リウマチ患者で、MTX内服時の薬物と活性型薬物の投与はMTXの副作用を減弱させるか。				
7	MTX-7	関節リウマチ患者で、MTX内服時の薬物、活性型薬物の投与は、MTXの治療効果を減弱させるか。				
8	MTX-8	周術期にMTXの休薬は必要か？				
CG#	カテゴリ	CQ	推奨文最終案	推奨の強さ	同意度(5点満点)平均	SD
9	DMARD-1	関節リウマチに対して、金製剤使用は、非使用に比べて、有用か？	RA患者の治療選択肢として注射金製剤投与を推奨する。	弱い	4.26	0.45
10	DMARD-2	関節リウマチに対して、シラソレン投与は、非投与に比べて、有用か？	RA患者の疾患活動性改善を目的としてのシラソレン投与を推奨する。	弱い	4.21	0.54
11	DMARD-3	関節リウマチに対して、サラソスルファピリジン投与は、非投与に比べて、有用か？	RA患者の疾患活動性改善を目的としてのサラソスルファピリジン投与を推奨する。	強い	4.50	0.62
13	DMARD-5	関節リウマチに対して、レフルミド投与は、非投与に比べて、有用か？	RA患者の疾患活動性改善を目的としてのレフルミド投与を推奨する。ただし日本人における副作用発現のリスクを十分に勘案し、慎重に投与する。	弱い	4.26	0.56
14	DMARD-6	関節リウマチに対して、タクロリムス投与は、非投与に比べて、有用か？	RA患者の疾患活動性改善を目的としてのタクロリムス投与を推奨する。	弱い	4.18	0.64
15	DMARD-7	関節リウマチに対して、イグラチモド投与は、非投与に比べて、有用か？	RA患者の疾患活動性改善を目的としてのイグラチモド投与を推奨する。ただし長期安全性は確認されていない。	弱い	4.00	0.58
16	NSAID-1	関節リウマチに対して、NSAIDs投与は、非投与に比べて、有用か？	臨床症状改善を目的としてのNSAID投与を推奨する。	強い	4.83	0.38
17	ステロイド-1	RA患者にステロイド全身投与は有効かつ安全か	低用量ステロイドの全身投与は有害事象の発現リスクを検討したうえで、投与を推奨する。	強い	4.56	0.51

表2：パネル会議の結果集計（2）

18	バイオ-1	インフリキシマブは関節リウマチの疾患活動性抑制に有効か	疾患活動性を有するRA患者に対してインフリキシマブ投与を推奨する。ただし個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を決めるべきである。	強い	4.95	0.23
19	バイオ-2	インフリキシマブは関節リウマチの関節破壊抑制に有効か				
20	バイオ-3	インフリキシマブは関節リウマチの機能障害抑制に有効か				
21	バイオ-4	インフリキシマブは関節リウマチ患者に使用した際、有害事象および薬剤中止を増加させるか				
22	バイオ-5	インフリキシマブは関節リウマチ患者に使用した際、重篤な有害事象を増加させるか				
23	バイオ-6	インフリキシマブは関節リウマチ患者に使用した際、感染症を増加させるか				
24	バイオ-7	インフリキシマブは関節リウマチ患者に使用した際、死亡を増加させるか				
25	バイオ-8	エタネルセプトは関節リウマチの疾患活動性抑制に有効か	疾患活動性を有するRA患者に対してエタネルセプト投与を推奨する。ただし個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を決めるべきである。	強い	4.95	0.23
26	バイオ-9	エタネルセプトは関節リウマチの関節破壊抑制に有効か				
27	バイオ-10	エタネルセプトは関節リウマチの機能障害抑制に有効か				
28	バイオ-11	エタネルセプトは関節リウマチ患者に使用した際、有害事象および薬剤中止を増加させるか				
29	バイオ-12	エタネルセプトは関節リウマチ患者に使用した際、重篤な有害事象を増加させるか				
30	バイオ-13	エタネルセプトは関節リウマチ患者に使用した際、重篤な感染症を増加させるか				
31	バイオ-14	エタネルセプトは関節リウマチ患者に使用した際、死亡を増加させるか				
CG#	カテゴリ	CQ	推奨文最終案	推奨の強さ	同意度(5点満点)平均	SD
32	バイオ-15	アダリムマブは関節リウマチの疾患活動性抑制に有効か	疾患活動性を有するRA患者に対してアダリムマブ投与を推奨する。ただし個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を決めるべきである。	強い	4.95	0.23
33	バイオ-16	アダリムマブは関節リウマチの関節破壊抑制に有効か				
34	バイオ-17	アダリムマブは関節リウマチの機能障害抑制に有効か				
35	バイオ-18	アダリムマブは関節リウマチ患者に使用した際、有害事象および薬剤中止を増加させるか				
36	バイオ-19	アダリムマブは関節リウマチ患者に使用した際、重篤な有害事象を増加させるか				
37	バイオ-20	アダリムマブは関節リウマチ患者に使用した際、感染症を増加させるか				
38	バイオ-21	アダリムマブは関節リウマチ患者に使用した際、死亡を増加させるか				
39	バイオ-22	ゴリムマブは関節リウマチの疾患活動性抑制に有効か	疾患活動性を有するRA患者に対してゴリムマブ投与を推奨する。ただし個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を決めるべきである。	強い	4.84	0.50
40	バイオ-23	ゴリムマブは関節リウマチの関節破壊抑制に有効か				
41	バイオ-24	ゴリムマブは関節リウマチの機能障害抑制に有効か				
42	バイオ-25	ゴリムマブは関節リウマチ患者に使用した際、有害事象および薬剤中止を増加させるか				
43	バイオ-26	ゴリムマブは関節リウマチ患者に使用した際、重篤な有害事象を増加させるか				
44	バイオ-27	ゴリムマブは関節リウマチ患者に使用した際、感染症を増加させるか				
45	バイオ-28	ゴリムマブは関節リウマチ患者に使用した際、死亡を増加させるか				
CG#	カテゴリ	CQ	推奨文最終案	推奨の強さ	同意度(5点満点)平均	SD
46	バイオ-29	セルトリズマブは関節リウマチの疾患活動性抑制に有効か	疾患活動性を有するRA患者に対してセルトリズマブ投与を推奨する。ただし個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を決めるべきである。	強い	4.79	0.54
47	バイオ-30	セルトリズマブは関節リウマチの関節破壊抑制に有効か				
48	バイオ-31	セルトリズマブは関節リウマチの機能障害抑制に有効か				
49	バイオ-32	セルトリズマブは関節リウマチ患者に使用した際、有害事象および薬剤中止を増加させるか				
50	バイオ-33	セルトリズマブは関節リウマチ患者に使用した際、重篤な有害事象を増加させるか				
51	バイオ-34	セルトリズマブは関節リウマチ患者に使用した際、重篤な感染症を増加させるか				
52	バイオ-35	セルトリズマブは関節リウマチ患者に使用した際、死亡を増加させるか				
53	バイオ-36	トリスリズマブは関節リウマチの疾患活動性抑制に有効か	疾患活動性を有するRA患者に対してトリスリズマブ投与を推奨する。ただし個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を決めるべきである。	強い	4.94	0.24
54	バイオ-37	トリスリズマブは関節リウマチの関節破壊抑制に有効か				
55	バイオ-38	トリスリズマブは関節リウマチの機能障害抑制に有効か				
56	バイオ-39	トリスリズマブは関節リウマチ患者に使用した際、有害事象および薬剤中止を増加させるか				
57	バイオ-40	トリスリズマブは関節リウマチ患者に使用した際、重篤な有害事象を増加させるか				
58	バイオ-41	トリスリズマブは関節リウマチ患者に使用した際、重篤な感染症を増加させるか				
59	バイオ-42	トリスリズマブは関節リウマチ患者に使用した際、死亡を増加させるか				
CG#	カテゴリ	CQ	推奨文最終案	推奨の強さ	同意度(5点満点)平均	SD
60	バイオ-43	アバタセプトは関節リウマチの疾患活動性抑制に有効か	疾患活動性を有するRA患者に対してアバタセプト投与を推奨する。ただし個々の患者のリスクとベネフィットを勘案して適応を決めるべきである。	強い	4.94	0.24
61	バイオ-44	アバタセプトは関節リウマチの関節破壊抑制に有効か				
62	バイオ-45	アバタセプトは関節リウマチの機能障害抑制に有効か				
63	バイオ-46	アバタセプトは関節リウマチ患者に使用した際、有害事象および薬剤中止を増加させるか				
64	バイオ-47	アバタセプトは関節リウマチ患者に使用した際、重篤な有害事象を増加させるか				
65	バイオ-48	アバタセプトは関節リウマチ患者に使用した際、重篤な感染症を増加させるか				
66	バイオ-49	アバタセプトは関節リウマチ患者に使用した際、死亡を増加させるか				
67	バイオ-50	周術期に生物学的製剤の休薬は必要か？	周術期には生物学的製剤の休薬を推奨する。	弱い	4.59	0.51

表3：パネル会議の結果集計（3）

CQ#	カテゴリー	CQ	推奨文最終案	推奨の強さ	同意度(5点満点)平均	SD
68	手術-1	RAの股関節障害に対するセメントレス人工股関節置換術は、セメント人工股関節置換術よりも劣っているか？	RA患者の股関節障害に対するセメント、セメントレス人工股関節置換術を推奨する。	弱い	4.42	0.69
69	手術-2	RAの肩関節障害に対する人工肩関節置換術は、上腕骨骨頭置換術よりも優れているか？	RA患者の肩関節障害に対する人工肩関節置換術、上腕骨骨頭置換術ともに推奨する。	弱い	4.39	0.61
70	手術-3	生物学的製剤投与は、RA患者の整形外科手術においてSSIを増やすか	生物学的製剤使用下における整形外科手術ではSSIに注意することを推奨する。	弱い	4.74	0.45
71	手術-4	生物学的製剤投与は、RA患者の整形外科手術において創傷治癒遅延を増やすか	生物学的製剤使用下における整形外科手術では創傷治癒遅延に注意することを推奨する。	弱い	4.74	0.45
72	手術-5	人工足関節置換術はRA治療において有用か	RA患者の足関節障害に対する人工足関節置換術を推奨する。	弱い	4.33	0.77
73	手術-6	人工股関節置換術はRA治療において有用か	RA患者の股関節障害に対する人工股関節置換術は推奨する。	強い	4.79	0.42
74	手術-7	人工膝関節置換術はRA治療において有用か	RA患者に対する人工膝関節置換術は推奨する。	強い	4.84	0.37
75	手術-8	人工肩関節置換術はRA治療において有用か	RA患者に対する肩関節形成術は除痛効果がすぐれており、推奨する。	弱い	4.42	0.69
88	手術-9	人工足関節置換術はRA治療において足関節固定術より有用か	RA患者の足関節障害に対する人工足関節置換術、関節固定術はいずれも推奨する。	弱い	4.21	0.80
89	手術-10	人工肘関節置換術はRA治療において有用か	RA患者の肘関節障害に対する人工肘関節置換術を推奨する。	弱い	4.14	0.86

表4：パネル会議の結果集計（4）

CQ#	カテゴリー	CQ	推奨文最終案	推奨の強さ	同意度(5点満点)平均	SD
76	リハビリ-1	運動療法は関節リウマチ治療において有用か	RA患者に対する運動療法を推奨する。	強い	4.95	0.23
77	リハビリ-2	患者教育は関節リウマチ治療において有用か	RA患者に対する患者指導を推奨する。	強い	4.95	0.23
78	リハビリ-3	作業療法は関節リウマチ患者の身体機能改善に有用か。	RA患者に対する作業療法を推奨する。	弱い	4.94	0.24
79	リハビリ-4	関節注射は関節リウマチの治療に有用か	十分な薬物療法の際、炎症が残存した関節への一時的なステロイド関節注射は推奨する。	弱い	4.56	0.62
CQ#	カテゴリー	CQ	推奨文最終案	推奨の強さ	同意度(5点満点)平均	SD
80	合併症-1	呼吸器合併症を有するRA患者にDMARDおよび生物学的製剤は有効かつ安全か	合併症を有するRA患者に対するDMARDや生物学的製剤の投与は、リスクとベネフィットを考慮することを推奨する。	強い	4.72	0.46
81	合併症-2	循環器疾患、冠動脈疾患を有するRA患者にDMARD生物学的製剤は有効かつ安全か				
82	合併症-3	腎機能障害を有するRA患者にDMARD、生物学的製剤は有効かつ安全か				
83	合併症-4	肝機能障害を合併したRA患者にDMARD生物学的製剤の投与は有効かつ安全か				
84	合併症-5	糖尿病合併RA患者にDMARD生物学的製剤は有効かつ安全か				
85	合併症-6	自己免疫疾患合併または自己抗体陽性RA患者にDMARD生物学的製剤は有効かつ安全か	妊婦中・授乳中のRA患者に対するDMARDや生物学的製剤の投与は、リスクとベネフィットを考慮することを推奨する。	強い	4.78	0.43
86	合併症-7	妊娠中のRA患者にDMARD、生物学的製剤の投与は有効かつ安全性か				
87	合併症-8	授乳中のRA患者にDMARD、生物学的製剤は有効かつ乳児に安全に使用可能か				

ガイドラインに関する統計学的研究

研究分担者 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
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：日本と英米の様々な統計学に関する教科書の比較、および多くの方面の日本人、外国人との対話により日本人と欧米人、特に英米人との不確実性と多様性に関する認識の枠組みの違いが明らかになった。それは3つに集約され、それぞれ言語に反映されている。1. 集合と要素の区別の問題、2. 任意の要素と特定の要素(変数と値)の区別の問題、3. 質的対象と量的対象の区別の問題、である。これらの点を知り教育を進めれば、日本においても疫学や統計学の重要性が理解され、ガイドラインも有効に用いられる事が示唆される。

A. 研究目的

ガイドラインの作成、解釈などには統計学的考察が欠かせないが、日本社会は統計学的考察が弱いと言われる。その理由は不確実性と多様性を認識する枠組みの不足によると考えられる。本研究の目的はその理由を明らかにし、解決法を提案することである。上記の問題はガイドラインの作成、医師による解釈と説明、患者や家族の解釈など様々な場面に関係する。

B. 研究方法

英米、更に日本の確率論、統計学、生物学の解説書、教科書などを精査する。欧米、更に、日本の確率論、統計学、疫学、言語学、医学、精神医学、心理学、数学などさまざまな分野の専門家との対話により問題を抽出し、仮説を構築し、それを検証する。

（倫理面への配慮）

厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」など、様々な倫理指針、ガイドライン等を遵守する。

C. 研究結果

日本と英米の様々な統計学に関する教科書の比較により、欧米の教科書ではコルモゴロフの公理的確率論を前面に出して説明を行っているが、日本の教

科書の手法は様々であることがわかった。例えば、コルモゴロフによる確率論では標本空間 (sample space) が一つの試行の全ての結果の集合として定義されるが、日本の教科書では事象を分割して、それ以上に分割できなくなった物を根源事象と言う、と説明している。

また、日本人と欧米人（特に英米人）の間で、認識する対象物の捉え方に違いがある事が示唆された。それを3つに分類すると、1. 集合と要素の区別の問題、2. 任意の要素と特定の要素(変数と値)の区別の問題、3. 質的対象と量的対象の区別の問題、である。その3つのいずれの場合も、日本社会では区別が明瞭ではなく、英米人では、特に知的な人々の間では明確である。

それは、言語に反映されている。上記の1の問題は、複数と単数の違い、2の問題は、不定冠詞と定冠詞のちがひ、3の問題は可算名詞と不可算名詞の違いである。

例を取ると、「敵が来る」という情報を伝える場合、英語では「An enemy comes.」か「Enemies come.」のどちらかを選択する必要がある。また、英語には集合名詞 (collective noun) が存在し、集合を認識対象とする事が可能である。また、本 (book) の場合、英語では「A copy of the book」という言い方

をしばしば用いるが、この場合、copy は要素、book は集合、あるいは集合のラベルと考える事ができる。Book は単に「モノ」というより、内容である「情報」であり、copy の集合である。集合と要素の区別は、不確実性と多様性を理解する上で不可欠の概念である。

また、a copy of the book という場合と、the copy of the book では意味が異なる。A copy は集合である copies の「任意」の一つであるが、the copy は「特定の」一つである。これは「変数と値」の概念と同等である。変数と値の区別は不確実性と多様性を理解する上で不可欠の概念である。

また、日本語では、「水」も「りんご」もモノであり本質的な違いは無いが、英語では water と apple には、可算か不可算かの大きな違いがある。これは、変数が連続か離散かの違いに関係しており、不確実性と多様性を理解する上で不可欠の概念である。

コルモゴロフの確率論では、一つの試行、一つの結果、全結果の集合である標本空間、標本空間の部分集合である出来事、出来事の集合である σ 集合体、 σ 集合体から $[0, 1]$ への写像である確率関数、標本空間、 σ 集合体、確率関数を結合した確率空間が定義される。これらの構造を理解する上で、集合と要素、変数と値、質と量、を区別する事は肝要である。

日本語に集合と要素、変数と値、質と量を区別し認識する概念が乏しい事を英米の統計学者、遺伝学者に説明したところ、それは重要な発見であると言う意見であった。それらの概念なしに確率論、統計学、遺伝統計学の理解は困難ではないかと言う意見が多く聞かれた。

以上の点を、実例を示して説明する方法により、不確実性と多様性を理解できるようになり、疫学研究の実施、結果の解釈、疫学研究の理解、ガイドライン作成、ガイドラインを用いた説明、説明の理解がより深まると考えられる。

D. 考察

以上述べた 3 つの点を、項目を挙げ、言語の比較を行いながら実例を挙げて説明する事により、中等

教育、高等教育、社会教育における不確実性と多様性の理解が深まると期待される。

日本社会はこれまで、存在が確実である「モノ」を認識対象としてきた。モノではない「情報」について、認識が深いとは言えない。そのため、先進国では中心になっている情報産業や健康産業の発達が妨げられており、医療において効率的な発展が妨げられている。

モノを対象とした製造業と違い、人間を対象とした情報産業や医療では不確実性と多様性が顕著である。従って、予測には確率の概念が必要である。しかし、確率は「集合の関数」であり、集合の概念なしに理解する事は困難である。また、個人の未来予測のためには集合の中の任意の要素である変数の概念なしに、確率的予測の概念を理解する事はできない。更には、疾患などの質的对象物と、重症度などの量的対象物を区別する必要がある。

これらの概念は、実はガイドラインを作成し、理解する上で不可欠の概念である。

E. 結論

日本社会が統計学的データを理解するためには、1. 集合と要素の区別の問題、2. 任意の要素と特定の要素(変数と値)の区別の問題、3. 質的对象と量的対象の区別の問題、を理解する必要がある。

F. 健康危険情報

無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

・鎌谷直之 確率を真に理解するには BIO Clinica 28, 13, 2013

2. 学会発表

・鎌谷直之、「膨大なゲノム情報の利活用に必要な遺伝と多様性の統合」第 58 回日本人類遺伝学会、2013 年 11 月 20-23 日、仙台

H. 知的財産権の出願・登録

なし

RA臨床疫学データベース構築分科会

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 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
研究分担者 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
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 近年報告された多くの臨床的なエビデンスから、関節リウマチ(RA)の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。平成 26 年 1 月現在、114 例が登録されており、平成 25 年 10 月の時点で 24 週間までのデータが得られている 77 例（強化治療群：21 例、通常治療群：23 例）を対象に解析を行った。強化治療群で研究計画書に規定した MTX 最大到達量に達した症例は 17 例(81.0%)であり、MTX 不耐であった症例はいなかった。12 週時点で SDAI 寛解を達成した症例は強化治療群：4 例(19.0%)、通常治療群：0 例であり、強化治療群で有意に SDAI 寛解達成率が高かった (P=0.03)。一方、24 週時点の SDAI 寛解率は強化治療群：10 例(47.6%)、通常治療群 8 例(34.8%)であり、強化治療群で寛解率が高い傾向にあるものの、有意差はなかった。有害事象の発現については、強化治療群：10 件、8/21 例(38.1%)、通常治療群：11 件、10/23 例(43.5%)であり、両群間で有意差はなかった。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。また、2011 年 2 月からメトトレキサート(MTX)の承認用量上限が 16mg/週まで引き上げられた。多くの臨床的なエビデンスから十分量の MTX による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 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、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した。

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。昨年度報告書に記載した例数設計に基づき、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、②Simplified Disease Activity Index (SDAI)>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、⑧ RA 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 上で症例登録を行う。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) 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 EuroQol-5-Dimension (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」を遵守して実施中である。

C. 研究結果

平成 24 年 5 月より登録を開始した。平成 26 年 1 月現在、各施設より計 114 例の RA 患者が登録されており、強化治療群 57 例、通常治療群 57 例に割り付けられている。平成 25 年 10 月 31 日時点で全ての患者背景情報が入力・固定されている計 77 症例 [男 17 例 ; 女 60 例 ; 年齢 52.7 +/- 12.6 (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 3.4 ヶ月 +/- 2.7 ヶ月、Steinbrocker による機能分類、Class I が 31 例 (40%)、Class II が 45 例 (58%)、Class III が 1 例 (1.3%)、病期分類では Stage I が 59 例 (77%)、II が 18 例 (23%) であった。登録時の疾患活動性は、Disease Activity Score 28-CRP (DAS28-CRP) 4.6 +/- 1.1、DAS28-ESR 5.3 +/- 1.1、SDAI 27.5 +/- 12.8 であった。登録時の HAQ、EQ-5D 効用値はそれぞれ 0.85 +/- 0.71、0.65 +/- 0.14 であった。これらの患者背景について、強化治療群 36 例と通常治療群 41 例の比較を表 2 にまとめる。両群ともに、いずれの項目も有意差はみられなかった。

次に、平成 25 年 10 月 31 日時点で 24 週後までのデータ入力が完了している 44 例 (強化治療群 : 21 例、通常治療群 : 23 例) について、強化治療の実施状況、疾患活動性の推移、有害事象の発現について検討した。強化治療群 21 例中、MTX 不耐であった患者はいなかった。8 週までに MTX 目標到達量である 0.25mg/週に到達した症例は 20/21 例 (95.2%) であり、MTX 最大到達量に達した症例は 17/21 例 (81.0%) であった。最大投与量未到達であった症例は 4 例であり、未到達理由は、肝障害 : 3 例、嘔気 : 1 例であった。12 週時点で SDAI 寛解を達成した症例は強化治療群 : 4 例 (19.0%)、通常治療群 : 0 例であり、強化治療群で有意に SDAI 寛解達成率が高かった (P=0.03)。一方、24 週時点での SDAI 寛解率は強化治療群 : 10 例 (47.6%)、通常治療群 8 例 (34.8%)

であり、強化治療群で寛解率が高い傾向にあるものの、有意差はなかった。有害事象の発現については、強化治療群：10件、8/21例（38.1%）、通常治療群：11件、10/23例（43.5%）であり、有意差はなかった。いずれの群も肝障害が最も多い有害事象であった（強化治療群：5件、通常治療群：7件）。

今後、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（平成26年10月頃）および24週から72週のデータを用いた解析（平成27年10月頃）を行う予定である。

D. 考察

本研究の患者背景は、平均罹患期間4.9ヵ月と早期で、平均DAS28(CRP)4.7、DAS28(ESR)5.3、SDAI27.5という疾患活動性の高い母集団である。現在、24週後までのデータの解析ができた症例は77例とまだ少ないが、12週時点ではMTX強化治療群でより高いSDAI寛解率が示されている。現時点ではまだ解析対象となる症例数が少なく、24週後以降の疾患活動性、単純X線写真における骨破壊の進行の有無についての両群の比較検討については、今後検討する予定である。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、CAMERA研究でMTXを中心とした集中的治療の有用性が報告されているに過ぎない。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、国際的にも貴重なデータとなる。今後、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114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、平成27年度までに我が国における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) Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, Casado G, Detert J, El-Zorkany B, Emery P, Hajjaj-Hassouni N, Harigai M, Luo SF, Kurucz R, Maciel G, Mola EM, Montecucco CM, McInnes I, Radner H, Smolen JS, Song YW, Vonkeman HE, Winthrop K, Kay J. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis.* 2014;73 (1):62-8

(2) Cho SK, Sakai R, Nanki T, Koike R, Watanabe K, Yamazaki H, Nagasawa H, Tanaka Y, Nakajima A, Yasuda S, Ihata A, Ezawa K, Won S, Choi CB, Sung YK, Kim TH, Jun JB, Yoo DH, Miyasaka N, Bae SC, Harigai M for the RESEARCH investigators and the REAL Study Group. A comparison of incidence and risk factors for serious adverse events in rheumatoid arthritis patients with etanercept or adalimumab in Korea and Japan. *Mod Rheumatol.* 2013 [Epub ahead of print]

2. 学会発表

(1) Sakai R, Cho SK, Harigai M, et al. The benefit-risk balance of treatment with tumor necrosis factor inhibitors has been improved with the change of time: a report from the REAL database. Annual European Congress of Rheumatology (EULAR) 2013. Madrid, Spain.

(2) 山崎隼人、酒井良子、小池竜司、田中みち、南木敏宏、渡部香織、宮坂信之、針谷正祥 膠原病における免疫抑制療法下の肺感染症に関する前向き研究(PREVENT研究) 第57回日本リウマチ学会総会・

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リウマチ・膠原病内科
金子 祐子	慶應義塾大学医学部リウマチ内科
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
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免疫・代謝内科学分野
伊藤 聡	新潟県立リウマチセンターリウマチ科
猪尾 昌之	宇多津浜クリニック
岩橋 充啓	東広島記念病院リウマチ膠原病センター
太田 修二	おあしす内科リウマチ科クリニック
奥田 恭章	道後温泉病院リウマチセンター内科
金子 佳代子	草加市立病院膠原病内科
齋藤 和義	産業医科大学医学部第1内科学講座
酒井 良子	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
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
田村 直人	順天堂大学医学部膠原病内科
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
長坂 憲治	青梅市立総合病院リウマチ・膠原病科
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
萩山 裕之	横浜市立みなと赤十字病院リウマチ科
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
日高 利彦	宮崎市民の森病院膠原病・リウマチセンター
平田 真哉	熊本大学医学部付属病院血液内科・膠原病 内科・感染免疫診療部
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
吉見 竜介	横浜市立大学医学部免疫・血液・呼吸器 内科学

表 2 登録時の疾患活動性

(平成 25 年 10 月 31 日時点で全ての患者背景情報が入力・固定されている 77 症例)

項目	強化治療群 (N=36)	通常治療群 (N=41)
年齢 (歳)	52.8±12.2	51.7±12.8
女性、%	73.2	87.3
罹病期間 (月)	3.6±2.8	3.2±2.6
BMI	22.3±3.4	22.3±2.6
喫煙歴、%	41.7	41.5
既往歴有、%	36.1	31.7
合併症有、%	44.4	41.5
リウマトイド因子陽性、%	80.6	70.7
抗CCP抗体陽性、%	80.6	73.2
DMARDs投与歴有、%	14.3	8.3
PSL投与歴有、%	0	16.7
NSAIDs投与歴有、%	85.7	58.3
SJC66, 個	9.2±6.0	10.7±6.5
SJC28, 個	7.3±4.6	7.9±5.4
TJC66, 個	10.1±4.9	12.2±8.5
TJC28, 個	7.5±4.1	8.3±5.8
MDGA (0-100mm)	54.4±23.7	53.7±26.7
PGA (0-100mm)	45.1±29.4	50.5±26.2
疼痛VAS (0-100mm)	49.6±28.5	56.9±25.5
疲労度VAS	45.5±29.3	49.7±30.6
CRP, mg/dl	1.6±1.9	2.0±2.9
ESR, mm/hr	46.2±33.3	43.0±29.7
MMP-3, ng/ml	214±254	170±228
DAS28CRP	4.55±0.87	4.71±1.21
DAS28ESR	5.28±1.00	5.40±1.27
SDAI	26.3±10.0	28.6±14.8
HAQ	0.95±0.71	0.78±0.71
EQ5D	0.666±0.148	0.636±0.130

BMI, body mass index; CCP, cyclic citrullinated peptide; DMARDs, disease modifying antirheumatic drugs; PSL, prednisolone; NSAIDs, non-steroidal antiinflammatory drug; SJC, swollen joint count; TJC, tender joint count; MDGA, physician global assessment; PGA, patient global assessment; VAS, visual analogue scale; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; MMP-3, matrix metalloproteinase 3; DAS, disease activity score; SDAI, simplified disease activity index; HAQ, Health Assessment Questionnaire; EQ5D, EuroQol-5-Dimension

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	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
研究分担者	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
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）の早期開始による速やかな寛解導入と、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・高疾患活動性の RA 患者を対象に T2T に基づく治療を行い、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、阻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。多施設共同研究として計 24 施設で実施中である。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・追加する患者もしくは生物学的製剤を開始する患者である。平成 25 年 6 月末で登録を終了し、目標症例数 311 例のところ 308 例が登録された。282 例について登録時のデータが得られ、さらに 202 例について 48 週までのデータが得られた。48 週での Simplified Disease Activity Index (SDAI) 寛解率は 48%、HAQ (Health Assessment Questionnaire) 寛解率は 61%、T2T 実施率は登録時から 24 週で 85%、24 週から 48 週で 86% と良好であった。vdH-modified Total Sharp Score (vdH-mTSS) が評価できた 183 例では 27% に有意な関節破壊の進行がみられた。72 週後の HAQ 等の評価による機能的予後および vdH-mTSS での画像的予後を平成 27 年 4 月までに収集し、これらを規定する因子を、多変量解析により同定する予定である。

A. 研究目的

関節リウマチ (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、阻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開始した。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」を遵守して実施中である。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た。

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)、EQ-5D(Euro QOL-5D)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 (vdH-mTSS)での構造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

平成25年8月末の登録終了までに318例が登録され

た。10例が適応基準を満たさないか、同意撤回のため除外となった。登録時背景の得られている282例[男66例:女216例;年齢は61.0 +/- 13.9(平均 +/- SD)]について登録時のデータを集計した。罹病期間は4.5 +/- 7.9年で、2年未満が61%、2年以上10年未満が23%、10年以上が16%を占めた。登録時の疾患活動性はSimplified Disease Activity Index (SDAI) 27.7 +/- 14.0、Clinical Disease Activity index (CDAI) 25.4 +/- 12.7、DAS28-ESR 5.4 +/- 1.2、DAS28-CRP 4.7 +/- 1.1であった。登録時のHAQは1.2 +/- 0.8、EQ-5D効用値は0.62 +/- 0.15であった。

中間解析対象である、平成24年8月までに登録された213例のうち、48週までに中止となった11例を除く202例について登録前後治療内容、48週までの疾患活動性、機能予後を集計した。登録に伴う治療の開始・変更・追加の内容は「無治療からsynthetic DMARDを開始した」、「synthetic DMARDからsynthetic DMARDへの変更もしくは追加」、「synthetic DMARDにbiological DMARD (bio)を追加」、「synthetic DMARDからbio単独へ変更」、「無治療からbioを開始」がそれぞれ、49%、15%、30%、3%、3%であった(表1)。登録時開始薬のうち、synthetic DMARDではメソトレキセート(MTX)が108例と最も多かった。生物学的製剤が開始された73例の内訳はインフリキシマブ27例、エタネルセプト9例、アダリムマブ2例、ゴリムマブ6例、トシリズマブ21例、アバタセプト8例であった。

SDAIの経過は24週で寛解が37%、低疾患活動性が42%、48週ではそれぞれ48%、37%であった。48週では全体の85%が低疾患活動性以下であった(欠損値はLOCF法により補完)(図2)。

HAQについては、0.5以下(HAQ寛解)の症例が登録時28%であったが、12週、24週、36週、48週では50%、57%、58%、61%であり、全体に経過とともに改善傾向が見られた(欠損値はLOCF法により補完)(図3)。

T2T実施状況について、24週までの期間で「12週で寛解達成」、「12週で寛解非達成だが治療を見直し