

64. Fukae J, Tanimura K, Atsumi T, Koike T. Sonographic synovial vascularity of synovitis in rheumatoid arthritis. *Rheumatology* Sep 13, 2013 (epub ahead of print)
65. Ikeda K, Koike T, Wakefield R, Emery P. Is the glass half full or half empty? *Arthritis Rheum*, in press
66. Ikeda K, Seto Y, Ohno S, Sakamoto F, Henmi M, Fukae J, Narita A, Nakagomi D, Nakajima H, Tanimura K, Koike T. Analysis of the factors which influence the measurement of synovial power Doppler signals with semi-quantitative and quantitative measures - a pilot multicenter exercise in Japan. *Mod Rheumatol*, in press
67. Takamura A, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Seto Y, Atsumi T, Dohi M, Koike T, Miyasaka N, Harigai M. A retrospective study of serum KL-6 levels during treatment with biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients: a report from the Ad Hoc Committee for Safety of Biological DMARDs of the Japan College of Rheumatology. *Mod Rheumatol*. 23(2): 297-303. 2013
68. Harigai M, Takamura A, Atsumi T, Dohi M, Hirata S, Kameda H, Nagasawa H, Seto Y, Koike T, Miyasaka N.
69. 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*. 23(2): 284-96. 2013
70. Takeuchi T, Miyasaka N, Tatsuki Y, Yano T, Yoshinari T, Abe T, Koike T. Inhibition of plasma IL-6 in addition to maintenance of an efficacious trough level of infliximab associated with clinical remission in patients with rheumatoid arthritis: analysis of the RISING Study. *Ann Rheum Dis*. 71(9):1583-5. 2012
71. 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; 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(11):1820-6. 2012
72. 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; 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(8):1125-34. 2012
73. 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
74. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro

特になし

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

75. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Kanazawa M, Oba T, Yoshinari T, Baker D; the GO-FORTH Study Group. Golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: results of the GO-FORTH study. *Ann Rheum Dis.* 71(6):817-24, 2012

76. 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

H. 知的財産権の出願・登録

Ⅲ. 総 合 研 究 報 告

(分科会別)

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)

平成 23 年度～平成 25 年度 総合研究報告書

「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 診療ガイドライン分科会報告書

研究分担者(分科会長) 山中 寿 東京女子医科大学・医学部・教授

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た。本研究班は3年計画で、1年目(2011年度)は体制の整備とクリニカルクエスチョンの抽出、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(2012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。3年目(2013年度)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、成果物を作成した。

B. 研究方法

平成23年度は3回の分科会会議を行い、基本方針を決定した。

- ① 第1回分科会：2011年7月20日(水) 07:00～08:00 於：神戸ポートピアホテル

- ② 第2回分科会：2011年10月22日(土) 19:00～21:00 於：東京ステーションコンファレンス
③ 第3回分科会：2011年12月14日(水)15:30-16:00 於：東京ステーションコンファレンス

平成24年度は3回の分科会を開催してガイドライン作成を進捗させた。

- ④ 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
⑤ 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
⑥ 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

平成25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捗させた。

- ⑦ 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
⑧ 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
⑨ 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
⑩ 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

C. 研究結果

1. 基本計画の策定

- ・関節リウマチ診療に専門的に従事する医師を対象としたガイドラインで、わが国で行われる治療を中心に策定し、診断は除外する。
- ・エビデンスの質を評価するに当たり、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) 網羅的文献検索は、特定非営利活動法人日本医学図書館協会に依頼する。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と定義した。

・GRADE法に準拠して推奨度を決定するために、資料収集後の2013年秋に、統計専門家、患者代表(リウマチ友の会)、医療経済専門家を含むパネルを招集し総意形成をはかる。

・パブリックコメント募集、利益相反マネージメントを行う。

2. CQ作成、体系化と分担領域の決定

各委員からCQを募集し、200を超えるCQが集められた。それを以下の22に大別したものを11名が担当し、各々に確認者を置いた。

表1: 分担領域と担当者

| | 担当者 | 確認者 |
|----|-------------------------|-------|
| 1 | MTXの有効性のエビデンス | 川入 小嶋 |
| 2 | MTXの最適な投与方法は何か? | 川入 小嶋 |
| 3 | MTX以外のDMARD | 金子 川入 |
| 4 | RA患者に対するNSAIDの最適な投与方法 | 金子 川入 |
| 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 |
| 6 | 生物学的製剤の必要性と適応 | 瀬戸 岸本 |
| 7 | 生物学的製剤の有効性とその最大化について | 平日 西日 |
| 8 | 生物学的製剤の安全性とその最大化について | 平日 西日 |
| 9 | 診断と治療開始について | 平日 西日 |
| 10 | MTX効果不十分例の治療戦略は? | 岸本 遠藤 |
| 11 | 薬剤変更の戦略は? | 岸本 遠藤 |
| 12 | RA患者における手術療法の適応 | 松下 西田 |
| 13 | 手術療法に関する諸問題 | 松下 西田 |
| 14 | 関節注射の適応と有効性 | 小嶋 松下 |
| 15 | RA治療の保存的療法など | 小嶋 松下 |
| 16 | RA治療におけるリハビリテーション | 小嶋 松下 |
| 17 | RAと骨粗鬆 | 伊藤 平田 |
| 18 | RA治療と感染症 | 伊藤 平田 |
| 19 | RA治療と悪性新生物 | 伊藤 平田 |
| 20 | ハイリスク患者の治療 | 伊藤 平田 |
| 21 | RA治療と妊娠 | 遠藤 金子 |
| 22 | RA治療の医療経済は? | 遠藤 金子 |

3. デルファイ法によるアウトカム指標の重みづけの決定

論文の批判的吟味を行う過程において、様々なアウトカムの重要性について重みづけをする必要があり、Delphi法を用いて合意形成を試みた。連続3回のラウンドを実施し、3回目のDelphi法により得られた中央値が7点以上のものを意思決定として重大なものとして以後の検討に応用した。

表2: デルファイ法によるアウトカム指標の重みづけ

| | | | |
|------------------------------------|---|-------------|---|
| ・死亡率 | 9 | ・医師患者評価 | 6 |
| ・複合指標(DAS28, SDAI, CDAI, RAPID3など) | 8 | ・JOAスコア | 6 |
| ・HAQ | 8 | ・MRI指標 | 6 |
| ・寛解率 | 8 | ・超音波指標 | 6 |
| ・関節破壊に関する指標(TSSなど) | 8 | ・心血管障害頻度 | 6 |
| ・重篤副作用頻度 | 8 | ・消化管障害頻度 | 6 |
| ・重篤感染症頻度 | 8 | ・骨折頻度 | 6 |
| ・QALY | 8 | ・入院頻度 | 6 |
| ・患者全般評価(QH) | 7 | ・肝臓障害頻度 | 6 |
| ・患者満足度(PGA) | 7 | ・出生率 | 6 |
| ・患者修飾評価(Pain) | 7 | ・疲労度 | 5 |
| ・疼痛関節数 | 7 | ・握力 | 5 |
| ・腫脹関節数 | 7 | ・骨密度 | 5 |
| ・ACR20,50,70 | 7 | ・手術時間 | 5 |
| ・再燃率 | 7 | ・RA発症 | 5 |
| ・薬剤継続率 | 7 | ・朝のこわばり持続時間 | 4 |
| ・副作用頻度 | 7 | | |
| ・感染症頻度 | 7 | | |
| ・関節性肺炎頻度 | 7 | | |
| ・SF-36またはその変法 | 7 | | |
| ・EQ-5D | 7 | | |
| ・術後合併症 | 7 | | |
| ・患者満足度 | 7 | | |
| ・人工関節置換頻度 | 7 | | |
| ・総死亡率 | 7 | | |
| ・悪性新生物発症率 | 7 | | |
| ・罹病率ないし就業継続率 | 7 | | |

本ガイドラインではエビデンスのみならず合意形成も推奨度に取り入れる予定であるが、今回のDelphi法の結果から、今後もDelphi法を用いた合意形成が可能であることを示すことができた。

4. 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。

表3：エビデンスの質的評価の経過

| 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エッセイ数 | 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 |

5. GRADE 法に基づく資料の収集

1) 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。

表4: 患者フォーカスグループの調査結果

表6 アンケート調査の自由記述欄とフォーカスグループから得られた各治療の受け入れやすさと患者の価値観のざらつき

| RA治療に関する重要トピック | アンケート自由記述欄から抽出された各治療の受け入れやすさと価値観のざらつき | | フォーカスグループにおける治療の受け入れやすさと価値観のざらつき | | フォーカスグループ参加者からのリフマテキセドに対する要望、コメント | 患者にとっての価値観(その中で特に重要とされる行動を再優先する) | |
|----------------|---|---|----------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|--|------|
| | 治療の受け入れやすさ | 治療に対する懸念 | ざらつき | ざらつき | | | |
| 生物学的製剤について | 使いたいけど高い | 高くはない、併存症・合併症・副作用などのためではない、いつまで続けられるかわからない、効果がいまいちで早く不安、長期投薬による副作用が心配 | 小さい | 平均2.0±0.7 どちらかというとならざる | 小さい | 速やかに効果が出る、導入時の患者の理解を助ける手段が必要、どのような状態になったら休むことができるのか、重症化の独立発症 | やや低い |
| メソトレキセドについて | できるだけ使いたくない | 長期投薬による副作用が心配 | 小さい | 平均1.8±0.5 ざる | 小さい | 従来のリフマテキセドより副作用が軽減できる、治療開始時の薬物の見直し、副作用に対する患者への説明が重要 | 高い |
| ステロイドについて | できるだけ使いたくない | 副作用が怖い、効果が低い、副作用の説明が不十分 | 小さい | 平均2.6±1.3 どちらかというとならざる | 大きい | 一般に副作用が少ない、必要時には他の薬剤に代わる重要な役割がある、発症早期の患者には、期待される効果、使用方法、副作用について十分説明する必要がある | やや低い |
| 薬物療法全般について | できるだけ使いたくない | 副作用が心配、副作用の理解が不十分 | 小さい | 平均2.4±0.9 ざる | 小さい | 他の薬剤が効かない人には必要、患者の患者のニーズにあった薬物の選択、その理由の説明が重要 | やや低い |
| 手術について | 受けたくない、受けたい人の満足度は高い | 関節症への浸透感、ADLの改善効果、手術後の不安、手術後のリハビリの必要性 | 小さい | 平均1.8±0.5 ざる | 小さい | 手術の目的、目標を明確にし、術前・術後のリハビリを含めた一貫プログラムが必要、治療効果が大きい | 高い |
| 診断と治療について | 早期治療の必要性を社会に啓発してほしい、患者の価値観、本意に合った治療を希望、医師の経験に立った治療方針が知りたい | | 小さい | | | 早期診断、早期治療が重要、患者の生活質を考慮した総合的な治療方針を求めている | |
| 薬剤の適量について | 患者に適切な量を処方してほしい、治療上の決断は医師主導が良い、薬の量・種類を知らない | | 大きい | | | 説明を十分にしてほしい、3か月ごとの薬剤の見直しと説明の必要性を要する | |
| リハビリテーションなど | 受けたい | 薬に頼るのではなく、運動指導・生活指導・患者教育、継続的なリハビリプログラムの実施 | 小さい | 平均1.0±0.0 ざる | | 発症初期から継続的な個人に合わせたプログラム指導、内科・整形外科・リハビリの連携、医師のリハビリ指導の必要性に関する認識改善を要する、医師は有効性がわかり、内服薬はわかりやすい | 高い |
| 合併症について | RA治療と関連させたくない | 併存症・合併症のためのRAの治療効果が低下を不安、情報の提供、治療とRA薬との連携 | 小さい | | | 早期化に向け、合併症のある患者への治療方針を再考してほしい、他科とリフマテキセドの連携の強化を要する | 高い |
| RA治療と妊娠 | RA治療と関連させたくない | 可能な選択状況・情報の提示、説明を希望 | 小さい | | | 患者の妊娠の希望を考慮した治療方針を再考してほしい、成功例の積極的発表、出産後の支持体制の確立 | 高い |
| 臨床経済 | 公的補助の充実 | 経済支援の充実、働き続けられる環境 | 小さい | | | 生物学的製剤の費用が高い、早期補助の充実を要する | 高い |

フォーカスグループ参加者: 72歳女性、80歳女性、81歳女性、86歳女性、65歳女性
患者アンケート: 日本リウマチ友の会会員より年齢層別都道府県別に無作為抽出した222名中148名が返答(回答率66.6%)

2) 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。

3) 正味の利益とコスト・資源の利用のバランス

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、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。

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)、疫学、生物統計学、医療経済学、患者代表

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



写真1: パネル会議の様相



1. 計88のクリニカルクエスションについて、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。

表5：パネル会議の結果集計（1）

| Q# | カテゴリ | Q# | 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のか | MTX以外のDMARD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骨関節破壊は抑制するののか | | | | |
| 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とMTX以外のDMARDとの併用療法に比較して、効果と副作用のバランスがよいのか | | | | |
| 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内服時の薬酸と活性型薬酸の投与は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内服時の薬酸・活性型薬酸の投与は、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? | | | | |
| Q# | カテゴリ | Q# | 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、シララン投与は、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ラン投与を推奨する。 | 弱い | 4.21 | 0.54 |
| 11 | DMARD-3 | 関節リウマチに対して、サラソシルファブリジン投与は、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シルファブリジン投与を推奨する。 | 強い | 4.80 | 0.62 |
| 13 | DMARD-5 | 関節リウマチに対して、レフルノイド投与は、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ノイド投与を推奨する。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、NSAID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の投与を推奨する。 | 強い | 4.56 | 0.51 |

表6：パネル会議の結果集計（2）

| Q# | カテゴリ | Q# | 推奨文最終案 | 推奨の強さ | 同意度(5点満点)平均 | SD |
|----|--------|--|---|-------|-------------|------|
| 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制御に有効か | 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制御に有効か | | | | |
| 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制御に有効か | | | | |
| 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、有害事象による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制御に有効か | 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制御に有効か | | | | |
| 27 | バイオ-10 | エタネルセプトは関節リウマチの機能障害制御に有効か | | | | |
| 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 | | | | |
| Q# | カテゴリ | Q# | 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制御に有効か | 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制御に有効か | | | | |
| 34 | バイオ-17 | アダリムマブは関節リウマチの機能障害制御に有効か | | | | |
| 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、有害事象による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制御に有効か | 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制御に有効か | | | | |
| 41 | バイオ-24 | ゴリムマブは関節リウマチの機能障害制御に有効か | | | | |
| 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 | | | | |
| Q# | カテゴリ | Q# | 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制御に有効か | 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制御に有効か | | | | |
| 48 | バイオ-31 | セルトリズマブは関節リウマチの機能障害制御に有効か | | | | |
| 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 | トシリズマブは関節リウマチの疾患活動性制御に有効か | 疾患活動性を有するRA患者に対してトシ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 | トシリズマブは関節リウマチの関節破壊制御に有効か | | | | |
| 55 | バイオ-38 | トシリズマブは関節リウマチの機能障害制御に有効か | | | | |
| 56 | バイオ-39 | トシ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 | トシ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 | トシ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 | トシ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 | | | | |
| Q# | カテゴリ | Q# | 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 | アバセプトは関節リウマチの疾患活動性制御に有効か | 疾患活動性を有するRA患者に対してアバ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 | アバセプトは関節リウマチの関節破壊制御に有効か | | | | |
| 62 | バイオ-45 | アバセプトは関節リウマチの機能障害制御に有効か | | | | |
| 63 | バイオ-46 | アバ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 7 : 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 8 : 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 | 十分な薬物療法のうち、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 | | | | |

D. 考察

RA 診療は急速に進歩したが、日本ではその変化に対応するガイドライン作りが行われていない現状があり、本分科会が設立された。本ガイドラインはRA 診療に専門的に従事する医師を対象としたものであるが、完成後は一般医やコメディカルを対象としたものも企画する必要がある。

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 に基づいて作成したこと、既存のシステマティックレビューを有効利用しながら作成したこと、システマティックレビューを外部委託にて行うなどの新しい試みを取り入れて実施した。

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

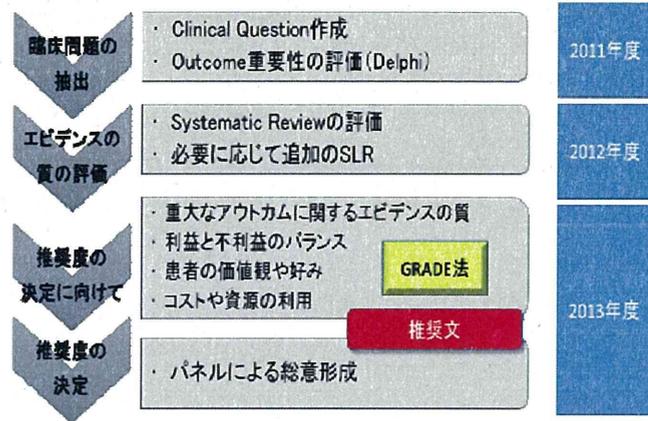
においても試行過程である。特に本ガイドラインのような多くのクリニカルクエスチョンを設定して実施した前例はなく、その経緯が注目されていた。本ガイドライン作成に当たっては作業量も多く、実施に困難をきたしたが、研究分担者の多大な努力と貢献により着実に進行し、本年度は患者代表を含むパネル会議を開催して総意形成を得ることに成功した。従来のガイドラインは臨床研究のエビデンスのみに基づいて作成されていたのに対し、本ガイドラインは患者の価値観や好み、望ましい効果と望ましくない効果のバランス、正味の利益とコスト・資源の利用のバランスも考慮したうえで推奨度が決定されたことが画期的であり、まさに日常診療に即応しうる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つくり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. 論文発表

1. Yamanaka H. Japanese guideline for the management of hyperuricemia and gout: second edition. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2011 Dec;30(12):1018-29.
2. 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
3. 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

4. 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
5. Yamanaka H, Seto 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. Yamanaka H. Essence of the Revised Guideline for the Management of Hyperuricemia and gout. JMAJ 55(4):324-329, 2012

2. 学会発表

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。

関節リウマチ臨床疫学データベース構築に関する研究

| | | | |
|------------|-------|----------------------------|----|
| 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：国際標準レベルの関節リウマチ（RA）診療という視点から、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することを本分科会における研究全体の主目的とし、RA における合併症に関する研究、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 疫学研究）、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）の 3 つの研究を実施した。RA における合併症に関する研究として実施した大規模保険データベースを用いた RA の合併症研究から、これまで全国規模の系統的データが存在しなかった我が国の RA 患者の合併症の実態が明らかとなり、RA 群の虚血性心疾患、脳梗塞、高血圧性疾患、高脂血症、糖尿病、骨粗鬆症の有病率は非 RA 対照群よりも有意に高いことが示された。また、RA の合併症に関する国際共同研究として実施した COMORA 試験からは、我が国の RA の合併症有病率を諸外国と比較することが可能になった。T2T 疫学研究では、48 週まで追跡可能であった 202 例の中・高疾患活動性 RA 患者について中間解析を行った。抗リウマチ薬による治療開始から 24 週後で寛解 37%、低疾患活動性 42%、48 週後ではそれぞれ 48%、37%で、48 週後では全体の 85%が低疾患活動性以下と良好な治療成績が得られた。85%が T2T のアルゴリズムに従って治療を受けており、T2T 治療戦略が我が国でも実施可能であり、海外と同様な有用性を期待できることが示された。活動性早期 RA 強化治療試験は、国際標準の MTX 使用方法である急速増量法をベースにした治療戦略の有用性を検討する我が国で初めての臨床試験である。H26 年 1 月までに各施設より計 114 例が登録され、24 週後までのデータ入力完了している 44 例の中間解析を行った。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。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。これらの臨床試験を完遂・解析し、我が国における RA 診療の現状と問題点を明らかにし、診療ガイドラインの普及・改訂などの方策を進める必要がある。

A. 研究目的

我が国における関節リウマチ（RA）治療の標準化を達成するためには、RA に関する臨床疫学データが必要不可欠であるにも関わらず、定点観測としてはわずかに平成 20 年に RA 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。国際標準レベルの RA 診療という視点から、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することを本分科会にお

ける研究全体の主目的とし、RA における合併症に関する研究、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 疫学研究）、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）の 3 つの研究を実施した。これらの研究の進捗状況を表 1 に示す。

これら 3 つの研究は、罹病期間、疾患活動性などが異

なる複数の患者集団を対象とする臨床疫学研究である。これらの結果を統合することにより我が国のRA診療の全体像を把握し、RA診療拠点病院を中心とする新診療ガイドラインに基づく標準的診療を普及させるという本研究班の目標を達成するための基礎的なデータを提供することを、本分科会における研究全体の副次的な目的とした。

B. 研究方法

1) RAにおける合併症に関する研究

(ア) 大規模保険データベースを用いたRAの合併症研究

Japan Medical Data Center (JMDC) Claims Data の入院外、入院、調剤レセプトを用いた。2011年6月から2012年5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(ICD10コード：M05, M060, M062, M063, M068, M069)が2回以上、2ヶ月以上の間隔を置いて付与された18歳以上の被登録者をRA患者とした。非RA対照者は、同期間中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の診断名が一度も付与されなかった被登録者の中からRA患者1例に対し、年齢(±5才)、性別、合併症の調査期間でマッチングした10例とした。合併症の調査期間は最大12ヶ月間とし、調査開始年月は、同期間中に初めてRA診断名が付与された年月(flag month)の6ヶ月前とし、調査終了年月は、flag monthから5ヵ月後までとした。調査対象期間内に一度でも各合併症(虚血性心疾患[狭心症[ICD10コード：I20]または急性心筋梗塞[ICD10コード：I21]またはその他の慢性虚血性心疾患[ICD10コード：I25]]、脳梗塞[ICD10コード：I63]、高血圧性疾患[ICD10コード：I10-15]、高脂血症[ICD10コード：E78]、糖尿病[ICD10コード：E10-14]、骨粗鬆症[ICD10コード：M80-81])の診断名が付与されかつ当該合併症の治療薬が一度でも処方された場合に当該合併症を有すると定義した。各合併症の治療薬は研究開始時に定義した。群間の有病率の比較には χ^2 乗検定を、オッズ比の比較にはBleslow-testを、虚血性心疾患、脳梗塞、糖尿病、骨粗鬆症の非RA症例に対するRA症例の調整済みオッズ比の算出にはロジスティック回帰分析を用いた。

(イ) Evaluation of co-morbidities in rheumatoid

arthritis: the COMORA study (COMORA 試験)

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、全例で同一の調査項目を収集し電子症例報告書に入力した。国内では、東京医科歯科大学に本部を置き、表2の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。

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、データベースに入力した。

研究データの集計はフランスで実施され、2011年から2013年の欧州リウマチ会議、米国リウマチ学会の際に検討会が開催され、集計結果に関する議論が行われた。

2) T2T 疫学研究

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、本分科会の研究分担者・研究協力者らの所属する表2の24施設で実施し、目標症例数を311例と設定した。

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)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 (vdH-mTSS) 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。

3) 活動性早期 RA 強化治療試験

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、表 2 の 24 施設にて平成 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、② 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、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)

本分科会で実施した全ての臨床研究は、ヘルシンキ宣言、疫学研究倫理指針、臨床研究倫理指針を遵守し、各実施施設における倫理審査委員会等の審査・承認を経て実施した。COMORA 試験、T2T 疫学研究、活動性早期 RA 強化治療試験では、各施設の倫理審査委員会が承認した方法で、患者同意を取得した。

C. 研究結果

1) RA における合併症に関する研究

(ア) 大規模保険データベースを用いた RA の合併症研究
Japan Medical Data Center Claims data を用いて、研究方法に記載した方法で 2762 人 (男 716 人、女 2046 人) の RA 患者を同定した。非 RA 対照者として、RA 患者に対し、年齢 (± 5 才)、性別、合併症の調査期間でマッチングした 27620 名をランダムに選択した。解析対象者の平均年齢は RA 群で 50.4 ± 11.3 歳、非 RA 群で 50.0 ± 11.1 歳、60 歳以上の割合はそれぞれ 20.6%、23.2% だった。女性の割合は両群共に 74.1% だった。虚血性心疾患、脳梗塞、高血圧性疾患、高脂血症、糖尿病、骨粗鬆症の有病率と非 RA 群に対する RA 群の未調整オッズ比を表 3 に示す。解析したすべての合併症の有病率は、非 RA 群よりも RA 群で有意に高値であった。また、男女別で RA 群と非 RA 群で合併症の有病率を比較したところ、解析した全ての合併症の有病率は男女共に RA 群で有意に高かった。

次に、男女各々、60 歳未満、60 歳以上において、各合併症の有病率を χ^2 乗検定を用いて RA 群と非 RA 群で比較した。男性の 60 歳未満では、解析した全ての合併症の有病率は、RA 患者で有意に高値であった。一方、男性 60 才以上では、

脳梗塞以外の合併症において非RA群と比較してRA群で有意に有病率が高かった。さらに、各合併症において非RA群に対するRA群の未調整オッズ比を、60歳以上と60歳未満でBleslow-testを用いて比較した。虚血性心疾患 ($p=0.005$)、脳梗塞 ($p=0.005$)、高血圧性疾患 ($p=0.024$) において60歳以上と比較して60歳未満で有意にオッズ比が高く、高脂血症 ($p=0.703$)、糖尿病 ($p=0.871$)、骨粗鬆症 ($p=0.080$) では60歳未満と60歳以上でオッズ比に有意差は認められなかった。

女性の60歳未満において、解析した全ての合併症の有病率は、RA患者で有意に高値であった。女性60歳以上においても、解析した全ての合併症の有病率は、RA患者で有意に高値であった。さらに、各合併症において非RA群に対するRA群の未調整オッズ比を、60歳以上と60歳未満でBleslow-testを用いて比較した。高脂血症 ($p<0.001$)、糖尿病 ($p=0.025$)、骨粗鬆症 ($p<0.001$) において60歳以上よりも60歳未満で有意にオッズ比が高く、虚血性心疾患 ($p=0.055$)、脳梗塞 ($p=0.057$)、高血圧性疾患 ($p=0.229$) では60歳未満と60歳以上でオッズ比に有意差は認められなかった。

RAと合併症の関連性を明らかにするため、各合併症の非RA症例に対するRA症例の調整済みオッズ比を、ロジスティック回帰分析を用いて算出した(表4)。背景因子による調整後のオッズ比はいずれの合併症においても有意に高く、RAと各合併症の有意な関連性が示された。

(イ) COMORA 試験

我が国からは計207例、17か国から合計4586例のRA患者が登録され、このうちの3920例が解析された。平均年齢56+/13歳、平均罹病期間9.6+/8.7年、女性82%、登録時の平均DAS28-ESR 3.7+/1.6、平均HAQ 1.0+/1.7、現在または過去のMTX使用率88.6%、現在または過去の生物学的製剤使用率38.9%であった。

既往または合併症のうち高頻度な疾患は、うつ病(15.0%)、消化性潰瘍(10.8%)、気管支喘息(6.6%)、心血管障害(6.0%)、基底細胞癌を除く固形癌(4.5%)、慢性閉塞性肺疾患(3.5%)であった。高血圧が40.4%に、高コレステロール血症が31.7%に認められた(図1)。

毎年の心血管障害のリスク評価率は59.4%、調査前年の歯科検診・受診率は42.3%、調査前年のインフルエンザワクチン接種率は25.3%、過去5年間の肺炎球菌ワク

チンの接種率は17.2%であった。ガイドラインに沿った悪性腫瘍スクリーニング実施率は、皮膚癌23.9%、大腸癌26.7%、前立腺癌38.2%、乳癌51.5%、子宮癌59.3%であった。骨密度の測定率は58.2%であった。COMORA研究によって、RA患者は高い既往・合併症率を有し、心血管リスク因子を高率に保有することが明らかとなった。

2) T2T 疫学研究

平成25年8月末の登録終了までに318例が登録され、10例が除外となった。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。

中間解析として、平成24年8月までに登録され、48週まで追跡可能であった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)。HAQについても、経過とともに改善が見られた(図2)。

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た」、「12週で寛解非達成だが寛解と予測した」、「低疾患活動性を治療目標として許容した」をT2T実施とした場合、それぞれ21%、33%、24%、7%であり、計85%がT2Tのアルゴリズムに従っていた。T2Tに従わなかった理由として、「他に治療がない」1例、「経済的理由」3例、「患者の同意が得られない」5例、「その他の理由」15例であ

った。「その他の理由」のうち7例が有害事象に関連したものであった。

24週時点でのvdH-mTSSを評価できた191例の検討では、31例(16%)でsmallest detectable change(SDC)である1.54以上の増加がみられた。同様に48週時点での183例の検討では、49例(27%)でSDCである2.28を超える増加がみられた。

3) 活動性早期RA強化治療試験

平成26年1月現在、各施設より計114例(強化治療群57例、通常治療群57例)のRA患者が登録された。平成25年10月31日時点で全ての患者背景情報が固定されている計77症例[男17例:女60例;年齢52.7+/-12.6(平均+/-SD)]の平均RA罹患期間は3.4ヵ月+/-2.7ヵ月、Steinbrockerによる機能分類は、Class Iが31例(40%)、Class IIが45例(58%)、Class IIIが1例(1.3%)、病期分類は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。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週間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。

D. 考察

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することを主目的として、RAにおける合併症に関する研究、T2T疫学研究、活動性早期RA強化治療試験の3つの研究を立案・実施した。

RAにおける合併症に関する研究として実施した大規模保険データベースを用いたRAの合併症研究およびCOMORA試験から、これまで全国規模の系統的なデータが存在しなかった我が国のRA患者の合併症の実態が明らかとなった。心血管系疾患や骨粗鬆症の罹患率とそのリスク因子に関する研究は、これまで欧米諸国から主に報告されてきた。Japan Medical Data Center Claims dataの解析結果は、RA患者の心血管系疾患などの合併症の有病率を非RA対照者と比較検討したアジアで初めての報告である。また、国際的な視点からRA患者の合併症の有病率を5大陸・17か国間で比較したCOMORA研究成果は今後のRA合併症研究のマイルストーンとなると考えられる。

T2TはRA治療の基本的な治療戦略として現在国際的に広く受け入れられているが、我が国においてこれを支持するエビデンスは殆ど皆無である。T2T疫学研究の中間解析において、疾患活動性制御、HAQ改善、関節破壊進行抑制のいずれにおいても、オランダの先行研究結果に匹敵する結果が得られたことは特筆すべき事項である。本研究は、T2Tの日本人RA患者における有用性と阻害要因を示した最初の研究成果である。

RAに対するMTXの承認用量上限が2011年2月に従来の8mg/週から16mg/週に引き上げられ、国内のRA治療環境は大きく変化した。活動性早期RA強化治療試験は、国際標準のMTX使用方法である急速増量法をベースにした治療戦略の有用性を検討する我が国で初めての臨床試験である。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。患者登録と追跡を継続し、我が国におけるMTXの標準的な使用方法を確立することを目指していきたい。

E. 結論

本分科会では3年間の研究期間中に3つの研究を立案・実施し、我が国のRA患者に関する臨床疫学データベースを構築した。

RAにおける合併症に関する研究から明らかになったように、RAと虚血性心疾患、脳梗塞、糖尿病、骨粗鬆症には有意な関連性が認められる一方で、RA患者の合併症マネジメントは、我が国においても海外においても不十分であった。また、T2T疫学研究、活動性早期RA強化治療試験の中間解析結果によって、T2T戦略、MTX急速増量法を中心とした治療戦略の有用性を支持する結果が得られ、今後もこれらの試験を継続し、最終解析を行う予定である。

上記の結果を踏まえ、我が国におけるRA診療の現状と問題点を明らかにし、診療ガイドラインの普及・改訂などの方策を進める必要がある。

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・学術集会2013. 京都

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

表1 研究の進捗状況

| | RAIにおける合併症に関する研究 | | T2T疫学研究 | 活動性早期RA強化治療試験 |
|------------|--------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| | COMORA試験 | JMDC | | |
| 23年度 | 研究計画作成 倫理審査 国内参加施設 データ収集・解析 | | 研究計画作成 倫理審査 Web作成 症例登録開始 | 研究計画作成 倫理審査 Web作成 症例登録開始 |
| 24年度 | 海外参加施設 データ収集 | 研究計画作成 倫理審査 合併症の探索 的解析 | 症例登録 | 症例登録 |
| 25年度 | 海外参加施設 データ解析・論文発表 | 合併症の症 例・対照研究 | 中間解析 | H25.10 LPO (P/E)中間解析 |
| 26年度 以降 | | 論文発表 | H26.11 LPO 最終解析 | H27.10 LPO 最終解析 |

LPO=Last Patient Out, P/E=Primary Endpoint

表2 参加施設一覧

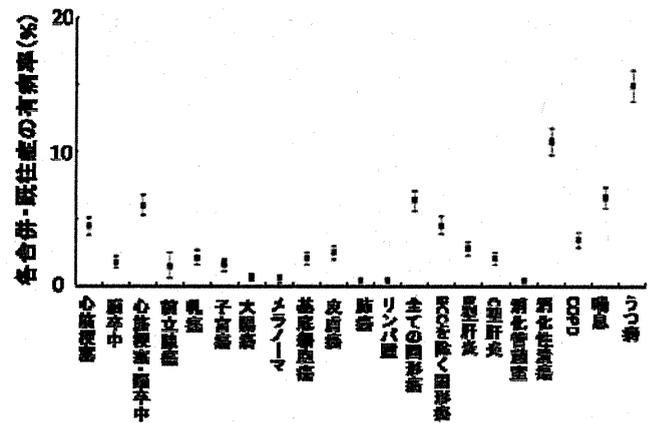
| 代表者氏名 | 所属機関名 | COMORA | T2T | 早期RA強化治療試験 |
|--------|---|--------|-----|------------|
| 天野 宏一 | 埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科 | | ○ | ○ |
| 金子 祐子 | 慶應義塾大学医学部リウマチ内科 | | ○ | ○ |
| 川上 純 | 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座 | | ○ | ○ |
| 松井 利浩 | 国立病院機構相模原病院リウマチ科 | | ○ | ○ |
| 渥美 達也 | 北海道大学大学院医学研究科免疫・代謝内科学分野 | | ○ | ○ |
| 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 | 熊本大学医学部附属病院血液内科・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3 合併症の頻度 (%) と未調整オッズ比

| 合併症 | RA群 | 非RA群 | 未調整オッズ比 (95%CI) |
|------------|------|------|---------------------|
| 虚血性 心疾患 | 5 | 1.4 | 3.8 (3.2-4.7) |
| 脳梗塞 | 2.5 | 0.6 | 4 (3.0-5.3) |
| 高血圧性 疾患 | 23.6 | 9 | 3.1 (2.8-3.4) |
| 高脂血症 | 20.1 | 7.3 | 3.2 (2.9-3.6) |
| 糖尿病 | 6 | 2.5 | 2.5 (2.1-3.0) |
| 骨粗鬆症 | 19.9 | 1.2 | 21.1 (18.2-24.3) |

95%CI : 95%信頼区間

図1 RA患者の合併・既往症の有病率



文献1より引用・改変

表4 RA と合併症の関連性

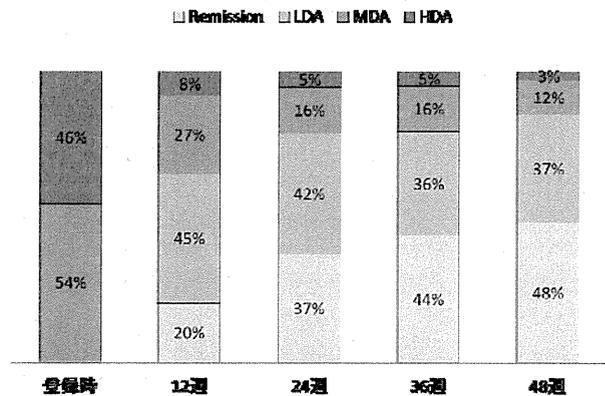
| 合併症 | 調整済みオッズ比 (95%CI) |
|------|---------------------|
| | 虚血性心疾患 |
| 脳梗塞 | 2.0 (1.5-2.7)* |
| 糖尿病 | 2.7 (2.2-3.2)** |
| 骨粗鬆症 | 9.4 (7.8-11.3)** |

95%CI : 95%信頼区間

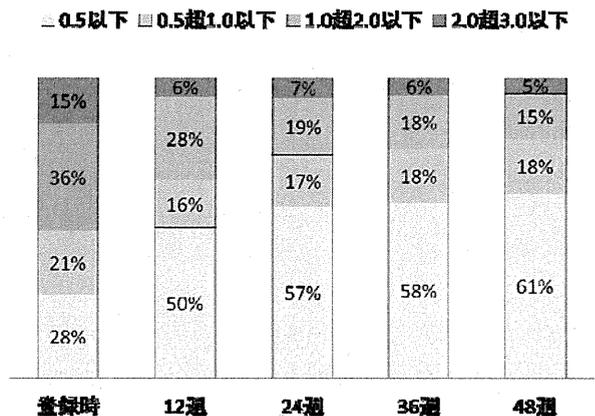
*年齢と性別以外の調整因子；高血圧性疾患有無、高脂血症有無、糖尿病有無、コキシブ系薬剤有無

**年齢と性別以外の調整因子；経口副腎皮質ステロイド (5mg/日以上) 有無

図2 48週までのSDAI経過 (202例)



48週までのHAQ経過 (202例)



関節リウマチ診療拠点病院ネットワークの構築

分科会長・研究分担者 小池 隆夫 NTT 東日本札幌病院院長、北海道大学名誉教授

研究要旨

関節超音波検査の標準化・普及活動を通じて、関節リウマチ診療拠点病院のネットワークを我が国に構築する事を目的に本研究分科会活動を行った。関節超音波検査の標準化のために、評価法の妥当性を検討した。さらに、関節超音波検査を用いた新たな早期関節リウマチの分類・診断基準(新 Nagasaki criteria)を提言しその有効性を別のリウマチ専門施設(関節エコーの経験が豊富なリウマチ専門医が勤務する総合病院)で検証した。講習会を通じた関節リウマチ診療の標準化と質の向上を目指すため、診療拠点病院の医師、検査技師を対象とした関節超音波講習会実施のための指針を作成し、日本リウマチ学会各支部による講習会を実施した。同時に本邦における関節超音波検査普及状況に応え、本分科会で提言した開催指針に則り、新たに中上級者向け講習会を開催した。

A. 研究目的

関節リウマチ診療の地域格差、施設間格差を是正するために各地域に関節リウマチ拠点病院を設置することが不可欠である。高度な専門医療を提供することができる関節リウマチ拠点病院の形成のため、これまでに関節リウマチ診療に造詣が深く、リウマチ専門医を複数配置している施設を選定し、近年リウマチ診療においてその重要性が認識されている関節超音波検査の標準化・普及活動を「日本リウマチ学会超音波標準化委員会」と食おう同で行い、この活動を通じて「関節リウマチ診療拠点病院ネットワーク」の構築を目指す。

B. 研究方法

1. 関節超音波検査の評価法の標準化

- ① 関節超音波検査の定量・半定量法を検討し、その妥当性、再現性を評価する。
 - ② 関節の炎症所見に関する欧米での標準的な半定量法、本邦で確立された手法および個々の患者における疾患活動性評価のための手法を参考に本邦の実情に沿ったより精度の高い手法を確立する。
 - ③ 標準的評価方法を用いた多施設での臨床観察研究を実施し、評価方法の有用性と治療成績向上への寄与を検討する。
- #### 2. 新たな関節リウマチ診断（分類）基準の作成。

3. 関節超音波検査の普及活動

関節超音波講習会実施のための指針とモデルを作成し、講習の研修効果を評価する。

（倫理面への配慮）

診療画像は完全に匿名化した上で取り扱った。新たな関節リウマチ診断（分類）基準を作成及びその評価に当たっては、長崎大学病院臨床研究倫理委員会の承認及び文書での研究の同意を得た。関節超音波講習会の指針立案と実施よりなり、医療行為をはじめとする研究対象に対する介入を行っておらず、倫理的な問題は存在しない。

C. 研究結果

1. 関節超音波検査の評価法の標準化

パワードップラ法による関節リウマチ患者の関節滑膜血流定量法の検討を基に、半定量スコアの妥当性を検討した。その結果、関節リウマチ診断未確定患者において、半定量スコアで Grade 2 以上の異常が単関節でも認められる場合は、関節リウマチの可能性を考える必要があることが示唆された。また治療開始後、8 週間以内に半定量スコア陽性関節では血流がほぼ消失することが短期予後を改善すると結論された。観察期間中に一度でも血流陽性であった関節の比率は 17.7%であった。MCP 関節、PIP 関節各々において、滑膜血流陽性関節は、陰性関節と比較して有意差をもって骨破壊が進行した。それぞれの関節において滑膜血流定量値の累積総和を算出し、骨破壊進行度と比較したところ関連は認めなかった。