

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。

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

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

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。

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

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

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展させた。

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

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

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

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の最適の投与方法は何か?	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和適応	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	平田	伊藤
8	生物学的製剤の安全性とその最大化について	西田	伊藤
9	診断と治療開始について	岸本	遠藤
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	松下	西田
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	・医師疾患評価	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
・患者全般的評価(GH)	7	・肝臓発症率	6
・患者疾患評価(PiGA)	7	・出産率	6
・患者疼痛評価(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		
・間質性肺炎頻度	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		
・人工関節再置換頻度	7		
・結核発症率	7		
・悪性新生物発症率	7		
・離職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

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ばらつき

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ばらつき			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ばらつき					フォーカスグループ参加者からのリウマチ医療に対する要望、コメント	患者にとっての価値観(その状況にあるほは全員が推奨される行動を希望する)
	治療の受け入れやすさ	治療に対する要望	ばらつき	1 賛同できる	2 どちらかというくらい賛同できる	3 どちらかというくらい賛同できない	4 どちらかというくらい賛同できない	5 賛同できない		
生物学的製剤について	使いたいが高い	高く使えない、併存症・副作用などのため使えない、いつまで続けられるか不安、効果がいままで続くか不安、長期服用による副作用が心配	小さい	平均2.0±0.7 どちらかというくらい賛同できる					速やかに効果が実感できる。導入時の理解を助ける手立てが必要。どういった状態になったら休業できるのか、寛解基準の確立を要望	やや強い
メソレキセートについて	できるだけ使いたくない	長期服用による副作用が心配	小さい	平均1.6±0.5 賛同できる					従来のリウマチ薬より抗炎症効果が実感できる。治療開始時の適応の見極め、副作用に関する患者への説明が重要	強い
ステロイドについて	できるだけ使いたくない	使用を減らしたい、安易に使いたくない、副作用が心配、副作用の説明が不十分	小さい	平均2.6±1.3 どちらかというくらい賛同できる					一般的に悪いイメージがあるが、必要時には他の薬剤にはない重要な役割がある。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	やや強い
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、副作用の説明が不十分	小さい	平均2.4±0.9 どちらかというくらい賛同できる					他の薬剤が使えない人には必須、個々の患者のニーズにあった薬剤の選択と、その理由の説明を要望	やや強い
手術について	受けたくないが、受けたい人の満足度は高い	侵襲性への抵抗感、ADLの改善効果が高い、術手前への不安、内科・整形外科・リハビリの連携の希望	小さい	平均1.6±0.5 賛同できる					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、地域格差が大きい	強い
診断と治療について	早期治療の有効性を社会に啓発してほしい/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		小さい						早期診断、早期治療が重要、患者の生活背景を理解した総合的な治療方針を示してほしい	
薬剤の変更について	患者に選択肢を持たせてほしい/治療上の決断は医師主導が良い/薬の量・種類を減らしたい		大きい						説明を十分にしたい、3か月ごとの薬剤の見直しと説明の徹底を要望	
リハビリテーションなど	受けたい	薬に頼らぬ治療、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要望	小さい	平均1.0±0.0 賛同できる					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、医療者のリハビリ治療の必要性に関する認識改善を要望、関節注射は有効性が有り、対応療法としてニーズあり。	強い
合併症について	RA治療と両立させたい	併存症・合併症のためのRAの治療法が固まれば不安、情報の提供、他科とRA医との連携を要望	小さい						高齢化に向け、合併症のある患者への治療法を確立してほしい。他科とリウマチ専門医の連携の強化を要望	強い
RA治療と妊娠	RA治療と両立させたい	可能な選択肢・情報の提示、説明を希望	小さい						患者の妊娠の希望を受け止め治療方針を考えてほしい。成功例の情報提供、出産後の支援体制の構築	強い
医療経済	公的補助の充実	就労支援の要望、働き続けられる医療	小さい						生物学的製剤の薬価が高い、公的補助の充実を要望	強い

フォーカスグループ参加者：72歳女性、69歳女性、61歳女性、65歳女性、55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2222名中1484名が返答(回答率66.8%)

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、整形外科学)、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: パネル会議の様様



1. 計88のクリニカルクエスションについて、山中山分科会長より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、ミゾリピン、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、ミゾリピンについては平均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）

CO#	カテゴリー	C 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と比較して疾患活動性を抑制するの	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と比較して骨関節破壊は抑制する					
3	MTX-3	DMARDs不投与、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、効果と副作用の両方から見て、効果と副作用の有効性が低い		弱い	4.17	0.71	
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との追加併用療法と比較して、効果と副作用の有効性が低い					
5	MTX-5	関節リウマチ患者で、MTX1回投与は複数回投与と比較して有効性が高いか		MTX投与時には薬物併用を推奨する。	弱い	4.89	0.47
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内服時の薬物と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？					
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、シクリン投与は、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クリン投与を推奨する。	弱い	4.21	0.54	
11	DMARD-3	関節リウマチに対して、サリソルフアリジン投与は、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リソルフアリジン投与を推奨する。	強い	4.50	0.62	
12	DMARD-4	関節リウマチに対して、サリソルフアリジン投与は、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リソルフアリジン投与を推奨する。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。	強い	4.50	0.62	
13	DMARD-5	関節リウマチに対して、トルリノド投与は、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トルリノド投与を推奨する。	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、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。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6：パネル会議の結果集計（2）

CO#	カテゴリー	C 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抑制に有効か								
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								
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抑制に有効か								
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、有害事象による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								
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	トシリズマブは関節リウマチの疾患活動性抑制に有効か								
54	バイオ-37	トシ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	トシ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								
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	十分な薬物療法での、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							
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					強い	4.78	0.43
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。

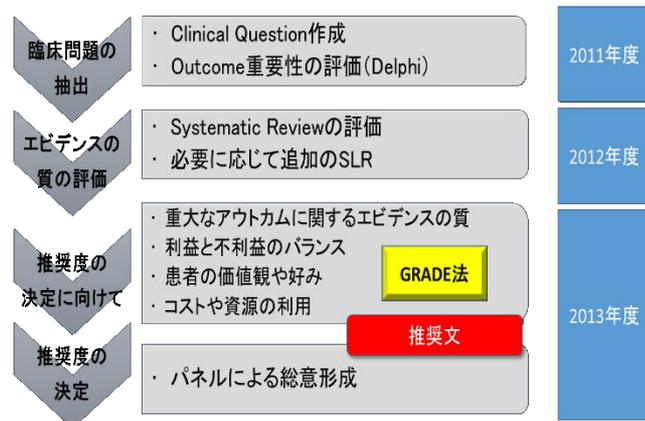
本ガイドラインはエビデンスの質と推奨の強さを分離する GRADE recommendation に基づいて作成したが、本方法はまだ開発されたばかりで、他の医学領域においても試行過程である。特に本ガイドラインのような多くのクリニカルクエスチョンを設定して実施

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. 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・痛風の診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。