

201414018A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等政策研究事業
（免疫アレルギー疾患等政策研究事業 免疫アレルギー疾患政策研究分野））

我が国の関節リウマチ診療標準化のための研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

平成 27 年 3 月

研究代表者 宮 坂 信 之

目 次

I. 構成員名簿	1
II. 総括研究報告	
研究代表者 宮坂信之	
我が国の関節リウマチ診療標準化のための研究	3
(研究代表者) 東京医科歯科大学 名誉教授/膠原病・リウマチ内科学 非常勤講師 宮坂信之	
III. 分担研究報告	
1. 一般医向け診療ガイドライン策定に関する研究	13
(研究分担者) 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 教授 山中 寿	
2. 関節リウマチ疫学データベースの構築と解析	
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) データベース	15
(研究分担者) 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座 教授 針谷正祥	
3. 関節リウマチ診療拠点病院ネットワークの構築	19
(研究分担者) 千葉大学医学部附属病院アレルギー・膠原病内科 助教 池田 啓	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	27
V. 論文別刷	35

I. 構 成 員 名 簿

平成26年度 厚労省指定研究／構成員名簿(研究代表・分担者)

五十音順

区分	氏名	職名	所属
研究代表者	宮坂 信之	名誉教授 非常勤講師	東京医科歯科大学大学院膠原病・リウマチ内科学分野
研究分担者	池田 啓	助教	千葉大学医学部附属病院アレルギー・膠原病内科
	針谷 正祥	教授	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座
	山中 寿	教授	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター

Ⅱ. 総括研究報告

(研究代表者)

我が国の関節リウマチ診療標準化のための研究

研究代表者 宮坂信之 東京医科歯科大学 名誉教授
東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 非常勤講師

研究要旨：平成23年8月に厚生科学審議会疾病対策部会リウマチ・アレルギー対策委員会が策定したリウマチ・アレルギー対策委員会報告書(リウマチ対策と略)について施策の実施状況の調査と評価を行い、来年度以降に新たなリウマチ対策の策定を行うことを目指す。また、我が国の関節リウマチ(RA)診療の標準化を目指して、1)エビデンスに基づいた診療ガイドラインの作成(すでに昨年度に専門医向けのガイドラインは策定済のため、今回は一般医向け及び患者向けのガイドライン策定を目指す)、2)RA診療の地域格差、施設間格差などに関する実態調査のための疫学データベースの構築とその解析、3)医療の標準化・及び関節リウマチ診療拠点病院ネットワークの構築のツールとして関節超音波検査を用いた活動、などを行う。これによって、我が国RA患者の実態を把握するとともに、治療の標準化を行い、リウマチ診療拠点病院ネットワークを構築し、国際的格差、地域格差、施設間格差などの解消に努め、我が国RA診療をグローバルスタンダードに合致するものとし、患者の関節予後さらには生命予後の改善を目指す。

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
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
池田 啓 千葉大学医学部附属病院アレルギー・膠原病内科 助教

A. 研究目的

我が国の関節リウマチ診療の標準化を目指して、1)エビデンスに基づいた一般医向け診療ガイドラインの作成、2)リウマチ診療の地域格差、施設間格差などに関する実態調査のための疫学データベースの構築、3)医療の標準化・及び拠点病院の構築、4)リウマチ対策の実施状況の調査と評価、などの研究活動を多角的に行う。

B. 研究方法

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

1) RA診療ガイドライン作成分科会：平成23年～25年度の厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業において、最も新しいガイドライン作成法であるGRADE法を用いて、わが国における関節リウマチ診療の指針を示すべきガイドラインを作成し、「関節リウマチ診療ガイドライン2014」として発表した。このガイドラインは関節リウマチを専門医が診療するという立場に立って作成されたものである。しかし、関節リウマチの診療は、我が国におけるリウマチ専門医の地域偏在もあって一般医家に対応することも少なくない。特に、我が国の一般医家では整形外科が対応することが多い。関節リウマチの予後は、初期の対応が左右する可能性が高く、初期治療を行う一般医家向けの診療ガイドラインの策定は検討すべき課題であり、そのための調査・研究を本年度に行った。まず、関節リウマチ患者を一般医が診る場合の問題点を列挙することとした。さらに、一般医

に向けたガイドラインを、EBM に基づくガイドラインに基づいて作成する方法論があるかどうかを検討する。

2) RA 臨床疫学データベース構築分科会：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、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」を遵守して実施している。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) 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した。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)、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。

3) RA 診療拠点病院ネットワーク構築分科会：

1. 超音波検査を用いた標準的関節リウマチ診療の普及/教育：①標準化された指針とモデルを用い、日本リウマチ学会各支部において、関節リウマチ

評価のための超音波検査講習会を実施し、関節リウマチ診療の標準化を図る。②より習熟度/理解度の高い検者を全国より募り、中上級者向けの講習会を実施する。③アンケートを用いた参加者および講師からのフィードバックにより、講習会の研修効果を評価する。

2. 滑膜病変評価のためのガイドライン作成

滑膜炎は関節リウマチの中心的病態であるが、日本リウマチ学会関節リウマチ超音波標準化委員会では 2011 年、滑膜病変評価のための関節エコー標準的撮像ガイドラインが作成された。今回は同委員会で、得られた画像を用いた標準的評価のためのガイドライン/画像アトラスを作成する。

3. 滑膜血流評価に影響を与える因子の検討

滑膜炎の活動性評価では滑膜血流評価が重要であるが、多彩な因子が影響を与える可能性が報告されている。本検討では、国内の主要な 4 施設により、機器やプローブが滑膜血流の定量/半定量評価に与える影響につき検討する。

4. 滑膜病変評価における偽陽性ピットフォール

滑膜病変は、主に滑膜肥厚および滑膜血流シグナルにより評価されるが、多様な原因により偽陽性を来し、その特異性を低下させる。本検討では、系統的文献レビューにより偽陽性ピットフォールを同定し、さらに多施設でコンセンサス形成を行い、参照資料を作成する。

C. 研究結果

1) 関節リウマチ患者を一般医が診る場合の問題点として、以下を列挙する。

1. 早期診断が必ずしも容易でない症例が多く、有効性が証明されている早期治療に結びつかないことがある。
2. 生物学的製剤をはじめとする新しい治療が次々と導入されており、一般医の知識が治療の進歩に追いつかない場合が多い。その結果として、従来の治療薬を中心とした消極的治療に偏る可能性が高い。
3. 複合的疾患活動性指標などを用いて客観的

に疾患活動性を評価することが徹底しないため、適切な治療方針を決めることができない場合が多い。その結果として、十分な治療が行われずに、機能障害が進行してしまう可能性がある。

4. 薬物療法、手術療法、リハビリテーションなど多岐にわたる治療手段を一括管理できない場合が多い。その結果として、複数の診療科を受診することになり、医療経済学的にも効率が悪いと考えられる。
5. ネット環境の整備などで患者の知識が飛躍的に向上している中で、患者の要望に十分に答えられない可能性があり、患者主体の医療を展開することが難しくなる可能性がある。

なお、専門医を対象に作成したEBMに基づくガイドラインを一般医向けに作り直す標準的手法は確立していない。

2)平成25年8月末の登録終了までに318例が登録された。適応基準を満たさないか、同意撤回のため除外となった14例を除く304例のうち、登録時背景の得られている302例[男70例:女232例;年齢は60.7 +/- 14.0 (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 +/- 7.8年で、2年未満が62%、2年以上10年未満が22%、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) 27.3 +/- 13.7、Clinical Disease Activity index (CDAI) 25.1 +/- 12.5、DAS28-ESR 5.4 +/- 1.2(295例)、DAS28-CRP 4.7 +/- 1.1であった。登録時のHAQは1.1 +/- 0.8、EQ-5D効用値は0.73 +/- 0.19であった。

平成24年8月までに登録された230例のうち、除外9例、48週までに中止となった12例、解析までにデータが得られなかった8例を除く201例について48週までのデータを用いて中間解析を行った。

登録に際して開始・変更・追加した薬剤の内訳はMTX以外のsynthetic DMARD 8%、MTX 56%、biologic

DMARD 36%であった。SDAIの経過は24週で寛解が36%、低疾患活動性が41%、48週ではそれぞれ47%、36%であった(それぞれの時点で7例、6例がデータ欠損)。48週では全体の83%が低疾患活動性以下であった。HAQについては、0.5以下(HAQ寛解)の症例は登録時28%であったが、12週、24週、36週、48週では50%、56%、56%、59%(12週以降、4例、7例、6例、5例でデータ欠損)であり、全体に経過とともに改善が見られた。201例のうち、184例で48週までの Δ vdH-mTSSを評価できた。2名の評価者による Δ vdH-mTSSの平均は1.41であり、Smallest Detectable Change (SDC)である2.47を超えた症例は24%であった。

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%、8%であり、計87%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。

48週時のHAQ寛解、 Δ vdH-mTSS < SDCの因子を目的変数として多変量ロジスティック解析を行った。欠損値については多重代入法を用いて補完をおこなった。単変量ロジスティック解析において有意であった変数と臨床的に重要度の高い変数を組み合わせ、強制代入法で多変量解析をおこなった。48週時のHAQ寛解の有意な因子[オッズ比(95%信頼区間)]は登録時HAQ[0.20(0.11-0.36)]、0~48週までの副腎皮質ステロイドの使用[0.32(0.15-0.68)]、12週時点でのSDAI寛解[3.50(1.19-10.3)]であった。48週時の Δ vdH-mTSS < SDCの有意な因子は12週時のSDAI寛解[6.68(1.28-35.0)]であった。いずれの検討においても12週時点でのSDAI寛解は有意な因子であった。

3) 1. 超音波検査を用いた標準的関節リウマチ診療の普及/教育: 日本リウマチ学会関節リウマチ超音波標準化委員会を中心とし、初心者講習会開催指針に則った講習会が各支部で順次開催され、今年度末までに合計 224 名が受講、15 名がオブザーバーとして参加予定である。各支部において、参加者からは内容、配布資料、所要時間、参加費用について良好なアンケート結果が得られている。

また日本リウマチ学会の初心者向け講習会または同等の講習会を受講し、1 年以上あるいは 100 件程度の関節超音波検査実施経験ならびにリウマチ性疾患に関する知識と臨床経験を有する医師/技師を対象に、2014 年 11 月 1 日より 3 日間、東京において中上級者向けのアドバンスコースが開催された。全国より 40 名の医師/技師が参加し、講師との白熱した議論がなされ、参加者からは内容につき大変良好なアンケート結果が得られた。

2. 滑膜病変評価のためのガイドライン作成

日本リウマチ学会関節リウマチ超音波標準化委員会において、関節滑膜、腱鞘滑膜、滑液包の正常から高度の炎症を示す画像が集められた。標準化委員のコンセンサスにより、正常、軽度、中等度、高度の炎症を示す代表的、かつ品質の高い画像が選択された。系統的な画像アトラスとして編集され、解説が加えられガイドラインとして出版された（リウマチ診療のための関節エコー評価ガイドライン、2014、羊土社）。

3. 滑膜血流評価に影響を与える因子の検討

関節リウマチ患者 2 名の小関節（示指中手指節関節）および大関節（膝関節）の滑膜血流を、4 施設（千葉大学、北海道内科リウマチ科病院、東京女子医科大学、横浜市立大学）の検者により、半定量スコア (0-3) ならびに定量スコア（ピクセル数）で評価した。検者間の再現性は非常に良好であった。機器間の評価の相違は限定的であったが、劣化したプローブでは滑膜血流の検出感度が著しく低下した。3 種類の Pulse repetitive frequency (PRF) (1300/800/500 Hz) による比較では、半定量スコア、定量法のいずれにおいても

有意差は認めなかったが、大関節においては低 PRF 設定での血流ドプラ測定感度が高 PRF 設定と比して高い傾向にあった (Ikeda et al. Mod Rheumatol 2014;24:419)。

4. 滑膜病変評価における偽陽性ピットフォール

系統的文献レビューの結果、偽陽性ピットフォールの報告は限られ、更なる検証を要する一方、現時点でのエキスパートのコンセンサスによる資料作成が有用と考えられた。偽陽性ピットフォールの候補 21 項目につき、15 名より成るエキスパートパネルが質問票で回答し、80 %以上の同意が得られた 11 項目をコンセンサスが得られた項目とした。さらにそれらの項目の代表的画像を用意し、やはり 80 %のエキスパートパネルが同意した 51 画像セット (26 動画を含む) を参照画像とした (論文投稿準備中)。

D. 考察

関節リウマチ診療ガイドラインに関しては、すでにリウマチ専門医向けの前指定研究班にて作成し、発表した。しかし、関節リウマチの診療は、我が国におけるリウマチ専門医の地域偏在もあって一般医家が対応することも少なくない。特に、関節リウマチは、四肢の疼痛を訴えて受診することが多いので、我が国の一般医家では整形外科が対応することが多い。しかし、適切な初期の対応が関節リウマチの予後を左右するため、一般医家向けの診療ガイドラインの策定は検討すべき課題であり、そのための調査・研究を本年度に行った。我が国における関節リウマチ診療の問題点の一つは早期発見・早期治療の遅延と不徹底であり、一般医がどこまで自らの手で患者を診るか、どこで専門医に診療を依頼するか、どのように抗リウマチ薬や生物学的製剤のリスクマネジメントをするか、などに関するガイドラインの作成によって適正な早期・診断が可能となることが期待される。ところが、専門医向けのガイドラインを一般医向けのガイドラインに改定する標準手法は存在せず、各疾患により個別に作成されているのが現状である。本ガイドラインにおいても新た

な方法の確立が必要であり、平成27年度からの本研究で、プロトタイプとなるべき方法を開発して、作成に取り組む予定である。

RA 臨床疫学データベースの構築に関しては、平成25年6月末で登録を終了し、318例が登録された。平成24年8月末までに登録した230例のうち、除外・中止症例などを除く201例について中間解析を行った。201例のSDAI寛解率は24週、48週でそれぞれ36%、47%と高く、HAQも56%、59%と高い寛解率が得られた。48週時点では24%にSDCを超える有意なvdH-mTSSの進行が見られた。T2T実施率は12週時点で87%であった。中間解析では48週時点での良好なアウトカムであるHAQ寛解、 Δ vdH-mTSS < SDCの有意な因子について検討した。いずれにおいても12週時点でのSDAI寛解は有意な因子であった。治療強化後、早期の寛解導入が機能的、構造的アウトカムの改善に重要であることが示された。これまで主にランダム化比較試験に基づいていたT2Tの重要性が観察研究でも示された点は重要な知見と考えられる。また、これまでの主な研究と異なり、発症早期の関節リウマチに限らず罹病期間2年以上した症例も対象としていることも重要な点である。今後は全症例の72週までのデータを用いて最終解析を行い、72週後の良好なアウトカムの有意な因子を特に24週までのT2T治療戦略実施状況の関連において明らかにする。

関節リウマチ診療拠点病院ネットワーク形成に関しては、本日本リウマチ学会各支部で開催された初心者向け講習会は、共通の開催指針に基づき施行され、拠点病院におけるリウマチ診療の向上、標準化に寄与することが期待された。またアドバンスコースの開催により、参加者は各支部での指導的な役割を担うことが可能となり、各地域での教育、診療、研究の充実が図られることが予想される。また講習会を通して講師および参加者の交流が密となり、拠点病院間のネットワーク構築にも寄与したと思われる。さらに、アドバンスコース開催期間中、講師による標準化の検討も行われ、

研究面でも貴重な機会が提供された。今回出版された、リウマチ診療のための関節エコー評価ガイドラインは、リウマチ診療で重要な関節を網羅し、系統的に正常から高度の滑膜炎を示す、世界でも類のない画像アトラスとなった。これにより、本邦の超音波を用いた滑膜炎評価およびその治療の標準化は、大きく進歩したと考えられる。

滑膜血流評価に影響を与える因子の検討は、パイロット研究ながら国内の主要な施設が参加し、興味深い結果が得られた。また、今回の検討手法は、今後の標準化検討において参考となると思われる。膜病変評価における偽陽性ピットフォールについての検討では、検討過程において標準化委員およびアドバンスコースの講師により、様々な議論がなされた。エキスパートの各領域（内科、整形外科、検査技師）の立場から意見が得られ、その中には関節エコーの枠を超え、関節リウマチの病態および診療に直接関わるものもあった。作成された項目および画像は、正常と異常、あるいは寛解と非寛解をより正確に鑑別する際に、前述の関節エコー評価ガイドラインを補足する実用的な資料として役立つことが期待される。

E. 結論

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

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

論文発表

1. Harigai M, Mochida S, Mimura T, Koike T, Miyasaka N. A proposal for management of rheumatic disease patients with hepatitis B

- virus infection receiving. *Mod. Rheumatol.* 24(1):1-7, 2014
2. Takeuchi T, Kawai S, Yamamoto K, Harigai M, Ishida K, Miyasaka N. Post-marketing surveillance of the safety and effectiveness of tacrolimus in 3,267 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.* 24(1):8-16, 2014
 3. Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Sakamaki Y, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: the J-RAPID randomized, placebo-controlled trial. *Mod. Rheumatol.* 24(5):715-24, 2014
 4. 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; RESEARCH investigators; 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.* 24(4):572-9, 2014
 5. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Miyasaka N, Koike T. Long-term efficacy and safety of certolizumab pegol in Japanese rheumatoid arthritis patients who could not receive methotrexate: 52-week results from an open-label extension of the HIKARI study. *Mod. Rheumatol.* 24(5):725-33, 2014
 6. Yamanaka H, Ishiguro N, Takeuchi T, Miyasaka N, Mukai M, Matsubara T, Uchida S, Akama H, Kupper H, Arora V, Tanaka Y. Recovery of clinical but not radiographic outcomes by the delayed addition of adalimumab to methotrexate-treated Japanese patients with early rheumatoid arthritis: 52-week results of the HOPEFUL-1 trial. *Rheumatology(Oxford)* 53(5):904-13, 2014
 7. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Miyasaka N, Koike T. Long-term efficacy and safety of certolizumab pegol in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: 52-week results from an open-label extension of the J-RAPID study. *Mod. Rheumatol.* 24(5):734-43, 2014
 8. Takeuchi T, Matsubara T, Urata Y, Suematsu E, Ohta S, Honjo S, Abe T, Yamamoto A, Miyasaka N; Japan Abatacept Study Group. Phase III, Multicenter, open-label, long-term study of the safety of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to conventional or biologic disease-modifying. *Mod. Rheumatol.* 24(5):744-53, 2014
 9. Takeuchi T, Yamamoto K, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Shoji T, Miyasaka N, Koike T. Early response to certolizumab pegol predicts long-term outcomes in patients with active rheumatoid arthritis: results from Japanese studies. *Mod. Rheumatol.* 25(1):11-20, 2015
 10. Takeuchi T, Miyasaka N, Kawai S, Sugiyama N, Yuasa H, Yamashita N, Sugiyama N, Wagerle LC, Vlahos B, Wajdula J. Pharmacokinetics, efficacy and safety profiles of etanercept monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: review of seven clinical trials. *Mod. Rheumatol.* 2014 May

- 20:1-14. [Epub ahead of print]
11. Kaneko Y, Koike T, Oda H, Yamamoto K, Miyasaka N, Harigai M, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Takeuchi T. Obstacles to the implementation of the treat-to-target strategy for rheumatoid arthritis in clinical practice in Japan. *Mod. Rheumatol.* 2015 Jan;25(1):43-9 Epub 2014 Jun 20.
 12. Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguhi K, Watanabe S, Origasa H, Iwai K, Sakamaki Y, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T. Efficacy and safety of certolizumab pegol without methotrexate co-administration in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: the HIKARI randomized, placebo-controlled trial. *Mod. Rheumatol.* 2014 Jul;24(4):552-60. Epub 2013 Nov 1.
 13. Yokoyama W, Takada K, Miyasaka N, Kohsaka H. Myelitis and optic neuritis induced by a long course of etanercept in a patient with rheumatoid arthritis. *BMJ Case Rep.* 2014 Aug 1:bcr-2014-205779.
 14. Fukuda S, Kohsaka H, Takayasu A, Yokoyama W, Miyabe C, Miyabe Y, Harigai M, Miyasaka N, Nanki T. Cannabinoid receptor 2 as a potential therapeutic target in rheumatoid arthritis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2014 Aug 12;15:275.
 15. Hosoya T, Iwai H, Yamaguchi Y, Kawahata K, Miyasaka N, Kohsaka H. Cell cycle regulation therapy combined with cytokine blockade enhances antiarthritic effects without increasing immune suppression. *Ann. Rheum. Dis.* 2014 Aug 27. [Epub ahead of print]
 16. Yokoyama W, Kohsaka H, Kaneko K, Walters M, Takayasu A, Fukuda S, Miyabe C, Miyabe Y, Love PE, Nakamoto N, Kanai T, Watanabe-Imai K, Charvat TT, Penfold ME, Jean J, Schall TJ, Harigai M, Miyasaka N, Nanki T. Abrogation of CC chemokine receptor 9 ameliorates collagen-induced arthritis of mice. *Arthritis Res. Ther.* 2014 Sep 24;16(5):445
 17. Takeuchi T, Matsubar T, Ohta S, Mukai M, Amano K, Tohma S, Tanaka Y, Yamanaka H, Miyasaka N. Biologic-free remission of established rheumatoid arthritis after discontinuation of abatacept: a prospective, multicenter, observational study in Japan. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Sep 24. [Epub ahead of print]
 18. Miyabe Y, Miyabe C, Iwai Y, Yokoyama W, Sekine C, Sugimoto K, Harigai M, Miyasaka M, Miyasaka N, Nanki T. Activation of fibroblast-like synoviocytes derived from rheumatoid arthritis via lysophosphatidic acid-lysophosphatidic acid receptor 1 cascade. *Arthritis Res. Ther.* 2014 Oct 2;16(5):461.
 19. Sugihara T, Ishizaki T, Hosoya T, Iga S, Yokoyama W, Hirao F, Miyasaka N, Harigai M. Structural and functional outcomes of a therapeutic strategy targeting low disease activity in patients with elderly-onset rheumatoid arthritis: a prospective cohort study (CRANE). *Rheumatology (Oxford).* 2014 Oct 8. [Epub ahead of print]
 20. Tanaka M, Koike R, Sakai R, Saito K, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Hara M, Kawaguchi Y, Tohma S, Takasaki Y, Dohi M, Nishioka Y, Yasuda S, Miyazaki Y, Kaneko Y, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Miyasaka N, Harigai M. Pulmonary infections following immunosuppressive treatments during hospitalization worsen the short-term vital prognosis for patients with connective tissue disease-associated interstitial

- pneumonia. *Mod. Rheumatol.* 2014 Dec 15:1-6. [Epub ahead of print]
21. Sakai R, Cho SK, Nanki T, Koike R, Watanabe K, Yamazaki H, Nagasawa H, Amano K, Tanaka Y, Sumida T, Ihata A, Yasuda S, Nakajima A, Sugihara T, Tamura N, Fujii T, Dobashi H, Miura Y, Miyasaka N, Harigai M; REAL study group. The risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors decreased over time: a report from the registry of Japanese rheumatoid arthritis patients on biologics for long-term safety (REAL) database. *Rheumatol. Int.* 2014 Dec;34(12):1729-36 Epub 2014 May 23.
 22. Sakai R, Cho SK, et al. The risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors decreased over time: a report from the registry of Japanese rheumatoid arthritis patients on biologics for long-term safety (REAL) database. *Rheumatol Int.* 2014; 34(12): 1729-36
 23. Tanaka M, Koike R, et al. Pulmonary infections following immunosuppressive treatments during hospitalization worsen the short-term vital prognosis for patients with connective tissue disease-associated interstitial pneumonia. *Mod Rheumatol* 2014 [Epub ahead of print]
 24. Bruyn GA, Naredo E, Iagnocco A, Balint PV, Backhaus M, Gandjbakhch F, Gutierrez M, Filer A, Finzel S, Ikeda K, Kaeley G, Magni-Manzoni S, Ohrndorf S, Pineda C, Richards B, Roth J, Schmidt WA, Terslev L and D' Agostino MA, on behalf of the OMERACT Ultrasound Task Force. Ten years OMERACT ultrasound working group: a summary of the OMERACT 12 conference. *J Rheumatol*, in press.
 25. Hiraga M, Ikeda K, Shigeta K, Sato A, Yoshitama T, Hara R, Tanaka Y. Sonographic measurements of low-echoic synovial area in the dorsal aspect of metatarsophalangeal joints in healthy subjects. *Mod Rheumatol* [epub ahead of print].
 26. Otsubo Y, Okafuji I, Shimizu T, Nonaka F, Ikeda K, Eguchi K. A long-term follow-up of Japanese mother and her daughter with Blau syndrome: Effective treatment of anti-TNF inhibitors and useful diagnostic tool of joint ultrasound examination. *Mod Rheumatol* [epub ahead of print].
 27. Ikeda K, Yamagata M, Tanaka S, Yokota M, Furuta S, Nakajima H. Synovitis and osteitis in the left sternoclavicular joint in a 60-year-old woman. *J Med Ultrasonic* 2015;42:133.
 28. Iwamoto T, Ikeda K, Hosokawa J, Yamagata M, Tanaka S, Norimoto A, Sanayama Y, Nakagomi D, Takahashi K, Hirose K, Sugiyama T, Sueishi M, Nakajima H. Prediction of relapse after discontinuation of biologic agents by ultrasonographic assessment in patients with rheumatoid arthritis in clinical remission. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014;66:1576-81.
 29. Ikeda K, Koike T, Wakefield R, et al. Is the glass half full or half empty? Comment on the article by Gartner et al. *Arthritis Rheum* 2014;66:1055-6.
 30. Ikeda K, Kambe N, Takei S, Nakano T, Inoue Y, Tomiita M, Oyake N, Satoh T, Yamatou T, Kubota T, Okafuji I, Kanazawa N, Nishikomori R, Shimojo N, Matsue H, Nakajima H. Ultrasonographic assessment reveals detailed distribution of synovial inflammation in Blau syndrome. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R89.
 31. Ikeda K, Seto Y, Narita A, Kawakami A, Kawahito Y, Ito H, Matsushita I, Ohno S, Nishida K, Suzuki T, Kaneko A, Ogasawara M, Fukae J, Henmi M, Sumida T, Kamishima T, Koike T. Ultrasound assessment of synovial pathologic features in rheumatoid arthritis using comprehensive multi-plane images of the second metacarpophalangeal joint - Identification of the components which are reliable and influential on the global assessment of the whole joint. *Arthritis Rheum* 2014;66:523-32.
 32. 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 2014;24:419-25.

H. 知的財産権の出願・登録
特になし

Ⅲ. 分 担 研 究 報 告

一般医向け診療ガイドライン策定に関する研究

研究分担者 山中 寿 東京女子医科大学 医学部 膠原病リウマチ痛風センター 教授

研究要旨 平成 23 年～25 年度の厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業において作成した専門医向けのガイドラインである、「関節リウマチ診療ガイドライン 2014」に基づき、一般医向けのガイドライン策定を目指す方法を模索した。一般医に向けた関節リウマチ治療のガイドライン策定の必要性が認識できたが、その作成方法の開発が必要であることがわかった。

A. 研究目的

関節リウマチ診療は大幅な進歩を遂げたが、我が国におけるリウマチ専門医の地域偏在もあって一般医家が対応することも少なくない。リウマチ専門医のみならず一般医も診療に参加できるかどうか、その場合の方法論の確立は極めて重要である。平成 23 年～25 年度の厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業において作成した、専門医向けのガイドラインである、「関節リウマチ診療ガイドライン 2014」に基づき、一般医向けのガイドライン策定を目指す方法を模索する。

B. 研究方法

平成 23 年～25 年度の厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業において、最も新しいガイドライン作成法である GRADE 法を用いて、わが国における関節リウマチ診療の指針を示すべきガイド欄を作成し、「関節リウマチ診療ガイドライン 2014」として発表した。

このガイドラインは関節リウマチを専門医が診療すると言う立場にたって作成されたものである。しかし、関節リウマチの診療は、我が国におけるリウマチ専門医の地域偏在もあって一般医家が対応することも少なくない。特に、我が国の一般医家では整形外科が対応することが多い。関節リウマチの

予後は、初期の対応が左右する可能性が高く、初期治療を行う一般医家向けの診療ガイドラインの策定は検討すべき課題であり、そのための調査・研究を本年度に行った。

まず、関節リウマチ患者を一般医が診る場合の問題点を列挙することとした。さらに、一般医に向けたガイドラインを、EBM に基づくガイドラインに基づいて作成する方法論があるかどうかを検討する。

(倫理面への配慮)

この研究計画はヘルシンキ宣言を遵守して実施するが、本研究は既に公表されている資料に基づくものであり、実臨床には関与しないため、倫理的な問題は生じない。

C. 研究結果

関節リウマチ患者を一般医が診る場合の問題点として、以下を列挙する。

早期診断が必ずしも容易でない症例が多く、有効性が証明されている早期治療に結びつかないことがある。

生物学的製剤をはじめとする新しい治療が次々と導入されており、一般医の知識が治療の進歩に追いつかない場合が多い。その結果として、従来の

治療薬を中心とした消極的治療に偏る可能性が高い。

複合的疾患活動性指標などを用いて客観的に疾患活動性を評価することが徹底しないため、適切な治療方針を決めることができない場合が多い。その結果として、十分な治療が行われずに、機能障害が進行してしまう可能性がある。

薬物療法、手術療法、リハビリテーションなど多岐にわたる治療手段を一括管理できない場合が多い。その結果として、複数の診療科を受診することになり、医療経済学的にも効率が悪いと考えられる。

ネット環境の整備などで患者の知識が飛躍的に向上している中で、患者の要望に十分に答えられない可能性があり、患者主体の医療を展開することが難しくなる可能性がある。

なお、専門医を対象に作成した EBM に基づくガイドラインを一般医向けに作り直す標準的手法は確立していない。

D. 考察

関節リウマチ診療ガイドラインに関しては、すでにリウマチ専門医向けのものは前指定研究班にて作成し、発表した。しかし、関節リウマチの診療は、我が国におけるリウマチ専門医の地域偏在もあって一般医家に対応することも少なくない。特に、関節リウマチは、四肢の疼痛を訴えて受診することが多いので、我が国の一般医家では整形外科が対応することが多い。しかし、適切な初期の対応が関節リウマチの予後を左右するため、一般医家向けの診療ガイドラインの策定は検討すべき課題であり、そのための調査・研究を本年度に行った。我が国における関節リウマチ診療の問題点の一つは早期発見・早期治療の遅延と不徹底であり、一般医がどこまで自らの手で患者を診るか、どこで専門医に診療を依頼するか、どのように抗リウマチ薬や生物学的製剤のリスクマネジメントをするか、などに関するガイドラインの作成によって適正な早

期・診断が可能となることが期待される。ところが、専門医向けのガイドラインを一般医向けのガイドラインに改定する標準的手法は存在せず、各疾患により個別に作成されているのが現状である。本ガイドラインにおいても新たな方法の確立が必要であり、平成27年度からの本研究で、プロトタイプとなるべき方法を開発して、作成に取り組む予定である。

E. 結論

一般医に向けた関節リウマチ治療のガイドライン策定の必要性が認識できたが、その作成方法の開発が必要であることがわかった。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

論文発表

・関節リウマチ診療ガイドライン 2014。日本リウマチ学会編集 メディカルレビュー社 2014年10月10日

・Ito H, Kojima M, Nishida K, Matsushita I, Kojima T, Nakayama T, Endo H, Hirata S, Kaneko Y, Kawahito Y, Kishimoto M, Seto Y, Kamatani N, Tsutani K, Igarashi A, Hasegawa M, Miyasaka N, Yamanaka H. Postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis using a biological agent - a systematic review and meta-analysis. *Mod Rheumatol*. 2015 Feb 11:1-17. [Epub ahead of print]

学会発表

・山中 寿、小嶋雅代、川人豊、他。RA 診療ガイドライン 2014:厚労省研究班案(1)作成法と経緯。第58回日本リウマチ学会総会・学術集会。2014年4月24日 東京。

H. 知的財産権の出願・登録

なし

**関節リウマチ疫学データベースの構築と解析
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) データベース**

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 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 318 例が登録された。201 例を対象に中間解析を行った。多重代入法を用いた多変量ロジスティック解析により、12 週時の SDAI 寛解が 48 週での HAQ(Health Assessment Questionnaire)寛解、 Δ vdH-modified Total Sharp Score(vdH-mTSS) < smallest detectable change (SDC) の有意な因子であることが示された。今後は全症例の 72 週までのデータを用いて最終解析を行い、72 週後の良好なアウトカムを規定する因子を特に 24 週までの T2T 治療戦略実施状況の関連において明らかにする。

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、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実施した。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、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」を遵守して実施している。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した。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。適応基準を満たさないか、同意撤回のため除外となった14例を除く304例のうち、登録時背景の得られている302例[男70例：女232例；年齢は60.7 +/- 14.0（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 +/- 7.8年で、2年未満が62%、2年以上10年未満が22%、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）27.3

+/- 13.7、Clinical Disease Activity index（CDAI）25.1 +/- 12.5、DAS28-ESR 5.4 +/- 1.2（295例）、DAS28-CRP 4.7 +/- 1.1であった。登録時のHAQは1.1 +/- 0.8、EQ-5D効用値は0.73 +/- 0.19であった。

平成24年8月までに登録された230例のうち、除外9例、48週までに中止となった12例、解析までにデータが得られなかった8例を除く201例について48週までのデータを用いて中間解析を行った。

登録に際して開始・変更・追加した薬剤の内訳はMTX以外のsynthetic DMARD 8%、MTX 56%、biologic DMARD 36%であった。SDAIの経過は24週で寛解が36%、低疾患活動性が41%、48週ではそれぞれ47%、36%であった（それぞれの時点で7例、6例がデータ欠損）。48週では全体の83%が低疾患活動性以下であった（図2）。HAQについては、0.5以下（HAQ寛解）の症例は登録時28%であったが、12週、24週、36週、48週では50%、56%、56%、59%（12週以降、4例、7例、6例、5例でデータ欠損）であり、全体に経過とともに改善が見られた（図3）。201例のうち、184例で48週までの Δ vdH-mTSSを評価できた。2名の評価者による Δ vdH-mTSSの平均は1.41であり、Smallest Detectable Change（SDC）である2.47を超えた症例は24%であった。

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%、8%であり、計87%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。

48週時のHAQ寛解、 Δ vdH-mTSS<SDCの因子を目的変数として多変量ロジスティック解析を行った。欠損値については多重代入法を用いて補完をおこ

なった。単変量ロジスティック解析において有意であった変数と臨床的に重要度の高い変数を組み合わせ、強制代入法で多変量解析をおこなった。48週時のHAQ寛解の有意な因子[オッズ比(95%信頼区間)]は登録時HAQ[0.20(0.11-0.36)]、0~48週までの副腎皮質ステロイドの使用[0.32(0.15-0.68)]、12週時点でのSDAI寛解[3.50(1.19-10.3)]であった(表1)。48週時の Δ vdH-mTSS<SDCの有意な因子は12週時のSDAI寛解[6.68(1.28-35.0)]であった(表2)。いずれの検討においても12週時点でのSDAI寛解は有意な因子であった。

D. 考察

平成25年6月末で登録を終了し、318例が登録された。平成24年8月末までに登録した230例のうち、除外・中止症例などを除く201例について中間解析を行った。201例のSDAI寛解率は24週、48週でそれぞれ36%、47%と高く、HAQも56%、59%と高い寛解率が得られた。48週時点では24%にSDCを超える有意なvdH-mTSSの進行が見られた。T2T実施率は12週時点で87%であった。

中間解析では48週時点での良好なアウトカムであるHAQ寛解、 Δ vdH-mTSS<SDCの有意な因子について検討した。いずれにおいても12週時点でのSDAI寛解は有意な因子であった。治療強化後、早期の寛解導入が機能的、構造的アウトカムの改善に重要であることが示された。これまで主にランダム化比較試験に基づいていたT2Tの重要性が観察研究でも示された点は重要な知見と考えられる。また、これまでの主な研究と異なり、発症早期の関節リウマチに限らず罹病期間2年以上した症例も対象としていることも重要な点である。今後は全症例の72週までのデータを用いて最終解析を行い、72週後の良好なアウトカムの有意な因子を特に24週までのT2T治療戦略実施状況の関連において明らかにする。

E. 結論

全国のRA専門医療機関24施設において、多施設共同前向きコホート研究である、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、平成25年6月の登録終了までに318例が登録された。平成24年8月末までに登録された201例を対象に中間解析を行い、48週後の機能的・構造的予後の規定因子を同定した。平成27年4月までに72週後の構造的・機能的予後の規定因子、T2T実施状況などを解析する。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、標準的治療を確立するための重要なエビデンスを提供し、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) Sakai R, Cho SK, et al. The risk of serious infection in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors decreased over time: a report from the registry of Japanese rheumatoid arthritis patients on biologics for long-term safety (REAL) database. *Rheumatol Int.* 2014; 34(12): 1729-36

(2) Tanaka M, Koike R, et al. Pulmonary infections following immunosuppressive treatments during hospitalization worsen the short-term vital prognosis for patients with connective tissue disease-associated interstitial pneumonia. *Mod Rheumatol* 2014 [Epub ahead of print]

2. 学会発表

(1) Sakai R, Hirano F, et al. Prevalence of comorbidities in patients with rheumatoid arthritis using Japanese health insurance