

2015/1003A

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））

指定研究

## 我が国の関節リウマチ診療標準化のための研究

平成 27 年度 総括・分担研究報告書

平成 28 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

### 【診療ガイドライン作成分科会】 分科会長 山中 寿

1. 関節リウマチ診療ガイドライン JCR2014 に基づく一般医向け	
診療ガイドラインの作成	11
(分科会長・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. 診療ガイドライン作成に関する研究	15
(研究分担者) 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 中山健夫	

### 【臨床疫学データベース構築分科会】 分科会長 針谷正祥

1. 大規模保険データベースを用いた我が国の RA 患者における	
合併症リスクの検討	17
(分科会長・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 リウマチ性疾患薬剤疫学研究部門 特任教授 針谷正祥	

### 【診療拠点病院ネットワーク構築分科会】 分科会長 小池隆夫

1. 超音波検査をツールにした関節リウマチ診療拠点病院ネットワークの構築	21
(分科会長・研究分担者) 北海道大学 名誉教授/NTT 東日本札幌病院 院長 小池隆夫	
2. 超音波検査を用いた標準的関節リウマチ診療の普及と教育活動に関する研究	25
(研究分担者) 横浜市立大学附属市民総合医療センター リウマチ膠原病センター 准教授 大野 滋	
3. 超音波検査を用いた滑膜病変評価における偽陽性ピットフォールの同定と	
コンセンサスの形成	27
(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	

4. 超音波を用いた「早期関節リウマチ分類(診断)基準」の確立および 「超音波を用いた関節リウマチ多施設共同研究」の推進.....	32
(研究分担者) 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 川上 純	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	37
V. 論文別刷.....	75

# I. 構 成 員 名 簿

平成27年度 厚労省指定研究／構成員名簿(研究代表・分担者)

1/2

区分	氏名	職名	所 属	所属分科会	
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医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学		
分科会長	診療ガイドライン作成分科会	山中 壽	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
	療拠点病院ネットワーク構築分科	針谷 正祥	特任教授		東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターリウマチ性疾患薬剤疫学 研究部門
	臨床疫学データベース構築分科会	小池 隆夫	名誉教授		北海道大学大学院医学研究科内科学講座第二内科
研究分担者 (五十音順)	矢野 宏一	教授	埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科	臨床疫学データベース構築	
	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	診療拠点病院ネットワーク構築	
	伊藤 宣	准教授	京都大学大学院医学研究科整形外科講座	診療ガイドライン作成	
	遠藤 平仁	部長	公益財団法人湯浅報恩会寿泉堂綜合病院	診療ガイドライン作成	
	大野 滋	准教授	横浜市立大学付属市民総合医療センター	診療拠点病院ネットワーク構築	
	小笠原 倫大	准教授	順天堂大学膠原病内科	診療拠点病院ネットワーク構築	
	金子 祐子	専任講師	慶應義塾大学医学部リウマチ内科	診療ガイドライン作成 臨床疫学データベース構築	
	川上 純	教授	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座	臨床疫学データベース構築 診療拠点病院ネットワーク構築	
	川入 響	准教授	京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学	診療ガイドライン作成	
	岸本 暢博	医長	聖路加国際大学聖路加国際病院アレルギー膠原病科	診療ガイドライン作成	
	小嶋 俊久	講師	名古屋大学医学部附属病院整形外科	診療ガイドライン作成	
	小嶋 雅代	准教授	名古屋市立大学大学院医学研究科医学・医療教育学分野	診療ガイドライン作成	
	酒井 良子	特任助教	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターリウマチ性疾患薬剤疫学 研究部門	臨床疫学データベース構築	
	鈴木 毅	部長	日本赤十字社医療センターアレルギー・リウマチ科	診療拠点病院ネットワーク構築	

平成27年度 厚労省指定研究／構成員名簿(研究代表・分担者)

2/2

区分	氏名	職名	所 属	所属分科会
研究分担者 (五十音順)	瀬戸 洋平	講師	東京女子医科大学八千代医療センター	診療ガイドライン作成 診療拠点病院ネットワーク構築
	中山 健夫	教授	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	診療ガイドライン作成
	西田 圭一郎	准教授	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	診療ガイドライン作成
	平田 信太郎	講師	産業医科大学医学部第一内科学講座	診療ガイドライン作成
	深江 淳	病棟医長	北海道内科リウマチ科病院	診療拠点病院ネットワーク構築
	松井 利浩	医長	独立行政法人国立病院機構相模原病院リウマチ科	臨床疫学データベース構築
	松下 功	准教授	富山大学医学部整形外科	診療ガイドライン作成

## Ⅱ. 総括研究報告

(研究代表者)

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))  
総括研究報告書

**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：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(すでに一昨年度に専門医向けのガイドラインは策定済のため、今回は一般医向けのガイドライン策定を目指す)、2)RA 患者の疫学データベースの構築とその解析(具体的には Japan Medical Data Claims Data を用いての我が国の RA 患者における合併症リスクの検討)、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、関節超音波検査の普及と教育活動、関節超音波検査を用いた早期関節リウマチ診断基準の確立などを行う。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、均てん化を行い、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 患者の関節予後さらには生命予後の改善を目指す。また、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。

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 教授  
針谷正祥 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターリウマチ性疾患薬剤疫学研究部門 特任教授  
小池隆夫 北海道大学大学院医学研究科内科学講座 第二内科 名誉教授

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  
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  
伊藤 宣 京都大学大学院医学研究科整形外科学講座 准教授  
遠藤平仁 公益財団法人湯浅報恩会寿泉堂総合病院 部長  
大野 滋 横浜市立大学附属市民総合医療センター 准教授  
小笠原倫大 順天堂大学膠原病内科 准教授  
金子祐子 慶應義塾大学医学部リウマチ内科 専任講師  
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  
川人 豊 京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学 准教授  
岸本暢将 聖路加国際大学聖路加国際病院アレルギー膠原病科 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医学・医療教育学分野 准教授  
酒井良子 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターリウマチ性疾患薬剤疫学研究部門 特任助教  
鈴木 毅 日本赤十字社医療センターアレルギー・リウマチ科 部長  
瀬戸洋平 東京女子医科大学八千代医療センター 講師

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  
深江 淳 北海道内科リウマチ科病院 病棟医長  
松井利浩 独立行政法人国立病院機構相模原病院リウマチ科 医長  
松下 功 富山大学医学部整形外科 准教授

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



を構成している点が特徴的である。

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、主任研究者である宮坂信之、分担研究者である山中 寿を中心にして、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、日本リウマチ学会より「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専門医のために作成されたものであるが、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。しかも、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いことから、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喫緊の課題である。このため、本年度は「関節リウマチ診療ガイドライン 2014」に記載された 37 の推奨文とそれ以外に日常診療で遭遇することが予想される 8 つのシナリオについて、一般医に推奨できるか否かについて検討し、「一般医向けガイドライン」作成の準備をした。

2) RA 臨床疫学データベース構築分科会：本年度は、Japan Medical Data Center Claims Data (JMDC Claims Data) を用いて RA 群 (6,712 名) と非 RA 群 (33,560 名) での脳心血管疾患と骨折の罹患率を比較し、RA とこれらの合併症との関連性を解析した (具体的方法は、研究分担者の針谷正祥の研究報告書を参照)。

3) RA 診療拠点病院ネットワーク構築分科会：  
1. 本研究の成果として、平成 23 年に「関節超音波撮像法ガイドライン」、平成 26 年に「関節超音波評価ガイドライン」がそれぞれ発表された。これをもとに、日本リウマチ学会と連携を行いながら、日本リウマチ学会各支部において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。より習熟度の高い検者を全国より募り、中級者向けの講習会を行い、アンケート調査等から講習会の研修効果を評価する。また「日本リウマチ

学会登録ソノグラファー制度」をより充実させるための方策を提言する。

## 2. 滑膜病変評価のための検討

滑膜炎は関節リウマチの中心的病態であるが、今回は同委員会で、滑膜病変評価における偽陽性ピットフォールを同定し、多施設でコンセンサスの形成を行った後に参照資料を作成する。

3. 関節超音波検査を用いた早期関節リウマチ診断基準の確立とそれを用いた早期治療介入及びタイトコントロールの有用性を検討する。

## 3. 関節超音波検査を用いた「早期関節リウマチ分類 (診断) 基準」の確立の試み

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、“超音波 PD グレード 2 以上の滑膜炎の存在が RA の診断に重要である” [Kawashiri SY, et al. Mod Rheumatol. 2013;23:36-43.] ことを報告した。これをもとに、分担研究者である川上 純を中心として、過去 1 年間に早期関節炎のために受診した 127 症例を後ろ向きに評価し、RA 早期診断における超音波の意義を検証し、新たに『超音波を用いた早期関節リウマチ診断 (分類) 基準』の確立を目指した。

## C. 研究結果

1) RA 診療ガイドライン作成分科会：ガイドライン作成委員 13 名のうち、診療に関与している 11 名に対してインターネットを用いて調査を実施し、回答を得た。Delphi 法による 2 回目の中央値に基づき、1) すべての医師に期待される医療、2) リウマチ科を標榜する医師に期待される医療、3) リウマチ科専門医に任せるべき医療、の 3 群に診療内容が大別された。これらは一般医向け関節リウマチ診療ガイドライン作成において骨子となるべきものであり、今後、一般医との間で合意形成が得られるかどうかを検討する予定である。

2) RA 臨床疫学データベース構築分科会：JMDC Claims data を用いて 6,712 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、観察期間、観察開始年でマッチングした

33,560名をランダムに選択した。年齢の中央値および女性の割合は両群共に52歳、75.6%だった。観察期間の中央値は両群共に28か月だった。脳心血管疾患全体の罹患率比（IRR）は1.63（1.33-1.99）と有意に高く、心血管疾患（IRR 1.89 [1.49-2.41]）、虚血性心疾患（IRR 1.53 [1.13-2.07]）、心不全（2.91 [1.94-4.36]）も有意な上昇を認めた。しかし、脳血管疾患は有意な上昇を認めなかった（IRR 1.19 [0.82-1.72]）。男女別における脳心血管疾患のIRRは男性で1.77 [1.32-2.39]、女性で1.52 [1.15-2.00]と有意にRAで高く、心血管疾患においても男女共に有意な上昇を認めた。脳血管疾患は男性のみIRRの有意な上昇を認めた。男性において60歳未満および60歳以上の脳心血管疾患のIRRはそれぞれ1.68 [1.14-2.48]、1.99 [1.26-3.16]と有意に高く、女性においては60歳未満のみ有意な上昇を認めた（1.73 [1.18-2.54]）。

骨折全体のIRRは3.35 [2.80-4.02]と有意な上昇を認め、男女共にIRRは有意に高かった（男性IRR 4.96 [2.78-8.84]、女性IRR 3.21 [1.80-5.73]）。また、60歳未満および60歳以上における骨折のIRRは男女共に有意な上昇を認めた。さらに、各合併症の非RA群に対するRA群の調整済みオッズ比を算出したところ、脳心血管疾患全体では1.53 [1.20-1.94]、心血管疾患では1.67 [1.24-2.25]、骨折では1.85 [1.42-2.42]といずれもRAと有意な関連性を認めた。脳心血管疾患の調整済みオッズ比は1.22 [0.82-1.81]と統計学的有意ではなかった。

### 3) RA診療拠点病院ネットワーク構築分科会：

1. 日本リウマチ学会と密接に連携をし、平成25年からは全ての支部で初心者向け講習会が毎年開催されている。さらにアドバンスコースは平成25年から毎年開催されている。参加者アンケートの結果では、講習会全体および講義、各実習の満足度は良好であった（平均6.2~8.5 [10段階評価]）。平成26年に日本リウマチ学会登録ソノグラファー制度の規則・カリキュラムを作成した。平成26

年は237名が登録ソノグラファーとして学会に登録された。

2. 分担研究者である池田 啓の報告書参照。

3. 関節超音波検査を用いた「早期関節リウマチ分類（診断）基準」の確立の試み：本研究における2010年ACR/EULAR分類基準の感度・特異度は各々73.2%、83.7%であったのに対して、超音波による関節滑膜炎の診断精度は、PDグレード2以上では感度85.4%、特異度93%と良好な結果がえられた。早期RAの診断精度を向上させる組み合わせを検証したところ、①PDグレード2以上またはPDグレード1 $\geq$ +RF/抗CCP抗体陽性、②PDグレード2以上またはPD陽性腱鞘滑膜炎・腱周囲炎、③PDグレード2以上または抗CCP抗体3倍以上で良好な結果（いずれも正確度90.6%）が得られた。すなわち、関節超音波検査をこれまでの関節リウマチ分類基準に加えることで、その診断精度が上がる事が明らかとなった。

### 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宮坂信之が主任研究者を務めた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が少なくない。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・診断が可能となる事が期待される。今回は、一般医向け診療ガイドラインの骨子となる推

奨文についての検討を行った。来年度には一般医向け診療ガイドラインを策定し、日本リウマチ学会から発出する予定である。

RA疫学データベースの構築に関しては、JMDC claims dataを用いて検討を行った。その結果、脳心血管疾患及び骨折の罹患率は非RA群と比較してRA群で高く、背景因子で調整後もRAとの有意な関連性があることを示した。これまで、RA患者におけるこれらの合併症のリスクについては、欧米の保険データベースや患者登録システムを用いた報告がなされており、RA患者における脳心血管疾患の罹患率は一般人口の約2倍であること、そのリスクは糖尿病患者とほぼ同等であることが示されているが、本研究の結果もこれまでの報告と一致する。RA患者における脳心血管疾患のリスクは、既知のリスク因子に加えて、全身性の慢性炎症による動脈硬化の進展や非ステロイド性抗炎症薬や副腎皮質ステロイドと関連がある可能性も示されているが、脳心血管疾患の罹患は人種差や生活様式の違いなどに影響を受ける可能性があるため、今後、日本人RA患者において脳心血管疾患のリスク因子を明らかにすることは重要な臨床的課題である。

骨折は生活の質に極めて大きな影響を及ぼす合併症の一つである。一般人口と比較して、RA患者における骨折のリスクは、女性では1.5倍、男性では1.8倍高いことが欧州から報告されており、そのリスク因子として、高齢、低体重、副腎皮質ステロイドの使用、身体機能低下が指摘されている。本研究においても非RA群と比較してRA群における骨折の罹患率は3-5倍、男女共に有意に高く、日本人RA患者においても約2倍リスクが高まることが明らかになった。今後は、本研究結果を骨折予防につなげるよう、骨折の予測因子の検討などの詳細な解析が必要である。本研究は、我が国の大規模保健データベースを用いて長期観察期間におけるRA患者の合併症の罹患率を明らかにした国内で初めての報告であり、その価値はきわめて高い。今回の結果は、日本人RA患者においても合併症リスクを考慮したRA治療マネジメントの重要性を示唆するものである。

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、本分科会を中心とした活動により、関節超音波ガイドラインの作成、日本リウマチ学会関節超音波講習会の開催、日本リウマチ学会登録ソノグラフ制度の導入を通じて我が国でも関節超音波検査が普及しつつある。関節超音波検査の普及により、我が国における関節リウマチ診療の標準化が期待できる。また、今後、関節超音波検査を用いた早期RA診断（分類）基準案の提示が可能と思われ、関節超音波検査を診断および治療のツールにしたRA診療拠点病院ネットワーク構築のためのさらなるエビデンスの構築を目指したい。

#### 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、適正化および均てん化、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. Ikeda K, Narita A, Ogasawara M, Ohno S, Kawahito Y, Kawakami A, Ito H, Matsushita I, Suzuki T, Misaki K, Ogura T, Kamishima T, Seto Y, Nakahara R, Kaneko A, Nakamura T, Henmi M, Fukae J, Nishida K, Sumida T, Koike T. Consensus-based identification of factors related to false-positives in ultrasound scanning of synovitis and tenosynovitis. *Mod Rheumatol*. 26:9-14, 2016.
2. 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.* 25:386-392, 2015.
3. Bruyn GA, Naredo E, Iagnocco A, Balint PV, Backhaus M, Gandjbakhch F, Gutierrez M, Filer A, Finzel S, Ikeda K, Kaeley GS, Manzoni SM, Ohrndorf S, Pineda C, Richards B, Roth J, Schmidt WA, Terslev L, D'Agostino MA. The OMERACT Ultrasound Working Group 10 Years On: Update at OMERACT 12. *J Rheumatol.* 42:2172-2176, 2015.
  4. Ito H, Kojima M, Nishida K, Matushita 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.* 25(5):672-678, 2015.
  5. Watanabe T, Takase-Minegishi K, Ihata A, Kunishita Y, Kishimoto D, Kamiyama R, Hama M, Yoshimi R, Kirino Y, Asami Y, Suda A, Ohno S, Tateishi U, Ueda A, Takeno M, Ishigatsubo Y. 18F-FDG and 18F-NaF PET/CT demonstrate coupling of inflammation and accelerated bone turnover in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* Jul 3 1-8. [Epub ahead of print], 2015.
  6. Kirino Y, Hama M, Takase-Minegishi K, Kunishita Y, Kishimoto D, Yoshimi R, Asami Y, Ihata A, Oba MS, Tsunoda S, Ohno S, Ueda A, Takeno M, Ishigatsubo Y. Predicting joint destruction in rheumatoid arthritis with power Doppler, anti-citrullinated peptide antibody, and joint swelling. *Mod Rheumatol.* 25(6):842-848, 2015.
  7. Yoshimi R, Ihata A, Kunishita Y, Kishimoto D, Kamiyama R, Minegishi K, Hama M, Kirino Y, Asami Y, Ohno S, Ueda A, Takeno M, Ishigatsubo Y. A novel 8-joint ultrasound score is useful in daily practice for rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 25(3):379-385, 2015.
  8. Kawashiri SY, Suzuki T, Nishino A, Nakashima Y, Horai Y, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Isomoto I, Uetani M, Aoyagi K, Kawakami A. Automated Breast Volume Scanner, a new automated ultrasonic device, is useful to examine joint injuries in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 25(6):837-841, 2015.
  9. Kawashiri SY, Suzuki T, Nakashima Y, Horai Y, Okada A, Iwamoto N, Ichinose K, Tamai M, Arima K, Nakamura H, Origuchi T, Uetani M, Aoyagi K, Kawakami A. Confirmation of effectiveness of tocilizumab by ultrasonography and magnetic resonance imaging in biologic agent-naïve early-stage rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol.* 25(6):948-953, 2015.
  10. Lau CS, Chia F, Harrison A, Hsieh TY, Jain R, Jung SM, Kishimoto M, et al. APLAR rheumatoid arthritis treatment recommendations. *Int J Rheum Dis.* 18(7):685-713, 2015.
  11. Yoshida K, Kishimoto M, Radner H, et al. Low Rates of Biological-free CDAI Remission Maintenance after Biological DMARD Discontinuation while in Remission in a Japanese Multi-center RA Registry. *Rheumatology* 55(2):286-290, 2016.

12. Yoshida K, Kishimoto M, et al. Incidence and Predictors of Biological Antirheumatic Drug Discontinuation Attempts among Patients with Rheumatoid Arthritis in Remission: A CORRONA and NinJa Collaborative Cohort Study. *J Rheumatol* 2015 42(12):2238-2246, 2015.
13. M. Kojima, T.Nakayama, Y.Kawahito, Y.Kaneko, M.Kishimoto, S.Hirata, Y.Seto, H.Endo, H.Ito, T.Kojima, K.Nishida, I.Matsushita, K.Tsutani, A.Igarashi, N.Kamatani, M.Hasegawa, N.Miyasaka, H.Yamanaka. The process of collecting and evaluating evidences for the development of Guidelines for the management of rheumatoid arthritis, Japan College of Rheumatology 2014: Utilization of GRADE approach. *Mod Rheumatol*. 1-5[Epub ahead of print], 2015.
14. Sakai R, Hirano F, Kihara M, Yokoyama W, Yamazaki H, Harada S, Nanki T, Koike R, Miyasaka N, Harigai M. High prevalence of cardiovascular comorbidities in patients with rheumatoid arthritis from a population-based cross-section study of a Japanese health insurance database. *Mod.Rheumatol*. [Epub ahead of print], 2015.
15. Sakai R, Cho SK, Nanki T, Watanabe K, YamazakiH, Tanaka M, Koike R, Tanaka Y, Saito K, Hirata S, Amano K, Nagasawa H, Sumida T, Hayashi T, Sugihara T, Dobashi H, Yasuda S, Sawada T, Ezawa K, Ueda A, Fujii T, Migita K, Miyasaka N, Harigai M; REAL Study Group. Head-to head comparison of the safety of tocilizumab and tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis patients (RA) inclinical practice: results from the registry of Japanese RA patients on biologics for long-term safety (REAL) registry. *Arthritis Res Ther*. 17:74, 2015.
16. Tanaka M, Sakai R, Koike R, Harigai M.. Pneumocytis Jirovecii Pneumonia in Japanese patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor inhibitors: a pooled analysis of 3 agents. *J Rheumatol*. 42:1726-1728, 2015.
17. Nakahara R, Nishida K, Hashizume K, Harada R, Machida T, Horita M, Ohtsuka A, Ozaki T. MRI of Rheumatoid Arthritis: Comparing the Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials (OMERACT) Scoring and Volume of Synovitis for the Assessment of Biologic Therapy. *Acta Med Okayama* 69(10):29-35, 2015.
18. Kadota Y, Nishida K, Hashizume K, Nasu Y, Nakahara R, Kanazawa T, Ozawa M, Harada R, Machida T, Ozaki T. Risk factors for surgical site infection and delayed wound healing after orthopaedic surgery in rheumatoid arthritis patients. *Modern Rheumatol Sep* 10 1-7, 2015.
19. Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Mimori T, Ryu J, Takei S, Takeuchi T, Tanaka Y, Takasaki Y, Yamanaka H, Watanabe M, Tamada H, Koike T. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of abatacept in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol*. [Epub ahead of print], 2016.
20. 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 the Japanese studies. *Mod*

- Rheumatol. 25(1):11-20, 2015
21. 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.* 25(2):173-186, 2015
  22. 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.* 25(1):43-49, 2015
  23. Takeuchi T, Matsubara 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, multicentre, observational study in Japan. *Rheumatology(Oxford)* 54(4):683-691, 2015
  24. Sugihara T, Ishizaki T, Hosoya T, Iga S, Yokoyama W, Hirano 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)* 54(5):798-807, 2015.
  25. 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 worsened the short-term vital prognosis for patients with connective tissue disease-associated interstitial pneumonia. *Mod Rheumatol.* 25(4):609-614, 2015.
  26. Yamazaki H, Sakai R, Koike R, Miyazaki Y, Tanaka M, Nanki T, Watanabe K, Yasuda S, Kurita T, Kaneko Y, Tanaka Y, Nishioka Y, Takasaki Y, Nagasaka K, Nagasawa H, Tohma S, Dohi M, Sugihara T, Sugiyama H, Kawaguchi Y, Inase N, Ochi S, Hagiwara H, Kohsaka H, Miyasaka N, Harigai M; PREVENT Study Group. Assessment of risks of pulmonary infection during 12 months following immunosuppressive treatment for active connective tissue diseases: a large-scale prospective cohort study. *J Rheumatol.* 42(4):614-622, 2015.
  27. Takeuchi T, Miyasaka N, Inui T, Yano T, Yoshinari T, Abe T, Koike T. Prediction of clinical response after 1 year of infliximab therapy in rheumatoid arthritis based on disease activity at 3 months: posthoc analysis of the RISING study. *J.Rheumatol.*42(4):599-607, 2015.
  28. Atsumi T, Yamamoto K, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Yasuda S, Yamanishi Y, Kita Y, Matsubara T, Iwamoto M, Shoji T, Okada T, van der Heijde D, Miyasaka N, Koike T. The first double-blind, randomised, parallel-group certolizumab pegol study in methotrexate-naïve early rheumatoid arthritis patients with poor prognostic factors, C-OPERA, shows inhibition of radiographic progression. *Ann.Rheum.Dis.*75(1):75-83, 2015.
  29. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Ishii Y, Nakajima H, Baker D, Miyasaka N, Koike T. Prevention of joint destruction in

patients with high disease activity or high C-reactive protein levels: Post hoc analysis of the GO-FORTH study. *Mod.Rheumatol.* 16:1-8[Epub ahead of print], 2015.

30. Takeuchi T, Yamamoto K, Yamanaka H, Ishiguro N, Tanaka Y, Eguchi K, Watanabe A, Origasa H, Kobayashi M, Shoji T, Togo O, Miyasaka N, Koike T. Post-hoc analysis showing better clinical response with the loading dose of certolizumab pegol in Japanese patients with active rheumatoid arthritis. *Mod.Rheumatol.* 14:1-8[Epub ahead of print], 2015.

31. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, Miyasaka N, Koike T, Baker D, Ishii Y, Yoshinari T: GO-FORTH study group. Clinical efficacy, radiographic progression, and safety through 156 weeks of therapy with subcutaneous golimumab in combination with methotrexate in Japanese patients with active rheumatoid arthritis despite prior methotrexate therapy: final results of the randomized GO-FORTH trial. *Mod.Rheumatol.* 23:1-10[Epub ahead of print], 2015.

H. 知的財産権の出願・登録

特になし

### Ⅲ. 分 担 研 究 報 告



診療ガイドライン作成分科会

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業(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))  
分担研究報告書

## 関節リウマチ診療ガイドライン JCR2014 に基づく一般医向け診療ガイドラインの作成

### 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
伊藤 宣	京都大学 大学院医学研究科 リウマチ性疾患制御学講座 特定准教授
遠藤平仁	公益財団法人湯浅報恩会寿泉堂総合病院 リウマチ膠原病内科 部長
金子祐子	慶應義塾大学 医学部リウマチ科 助教
川人 豊	京都府立医科大学 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 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 医学・医療教育学分野 准教授
瀬戸洋平	東京女子医科大学 附属八千代医療センターリウマチ膠原病内科 講師
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

研究要旨 関節リウマチ診療ガイドライン 2014 に記載された 37 の推奨文と、それ以外に日常診療で遭遇すると思われる 8 つのシナリオについて、一般医に推奨できるか否かをガイドライン作成委員が判定したところ、推奨文の中には専門医に任せる必要がない医療と、専門医に任せたい医療があることが明らかになった。また、患者の病態や治療経過により専門医と一般医が連携して治療に当たること必要性も示唆していると考えられた。今後、一般医集団を対象に、一般医にとって実施可能な医療は何かを検討し、両者の調整を図る予定である。

### A. 研究目的

○ 関節リウマチ診療ガイドライン JCR2014 は主として専門医向けのガイドラインであった。また項目も治療に限定していた。しかしながら日常診療においては診断から治療、患者ケアまでも含む幅広い医療行為が必要であり、そのなかでは一般医に役割を期待されるものも多い。一方で、関節リウマチ患者は、患者ごとに疾患活動性や合併病態などの内的要因が異なること、また患者居住地に専門医がいるかどうかなどの外的要因も加わって、医療環境は

個々に異なる。「一般医向け診療ガイドライン」では、RA 診療ガイドライン 2014 に記載された各推奨文が非専門医にも推奨できるかどうかを、専門医の立場から明らかにし、わが国における標準的な RA 診療を実施するための指針とすることが目的である。

### B. 研究方法

○ RA 診療ガイドライン 2014 作成に関与した委員 12 名を対象にインターネットを用いて調査を実施した。

○ RA 診療ガイドライン 2014 に記載された 37 の推奨文および臨床現場で多く遭遇すると考えられる 8 つのシナリオ (表 1) が、非専門医にも推奨できるかどうかを専門医の立場から判定した。

【表 1】臨床現場で多く遭遇すると考えられるシナリオ

- ・ 診断が確定していない早期関節炎患者の診断と治療方針の決定
- ・ 専門医が薬物治療を開始して治療経過を注意深く追っている段階の RA 患者の日常的な診療
- ・ 薬物治療が奏功して安定した経過をたどっている RA 患者の日常的な診療
- ・ RA 患者に合併病態が生じた場合の診療
- ・ RA に起因する関節手術が必要な場合の手術
- ・ RA 患者で関節以外の整形外科的手術が必要な場合の手術
- ・ RA に起因する関節手術実施後の整形外科的な経過観察
- ・ RA 患者で関節以外の整形外科的手術実施後の整形外科的な経過観察

○ 点数は 5 : 必ず行ってほしい、4 : できれば行ってほしい、3 : 医師の判断に任せる、2 : できれば行わないでほしい、1 : 行わないでほしい、の 5 段階とした。合意形成には Delphi 法を用い、第 1 回目の集計後に結果を参考にして 2 回目の点数付けを行い、その中央値にて判定した。

○ 対象として想定する集団は、内科標榜医、整形外科標榜医、リウマチ科標榜医で、各々開業医、勤務医に分けたので合計 8 つの集団になった。

(倫理面への配慮)

既存のガイドラインを用いた二次的研究であるため、倫理面の問題は生じない。

### C. 研究結果

○ ガイドライン作成委員 13 名のうち、診療に関与している 11 名から回答を得た。Delphi 法による 2 回目の中央値に基づき、次の 3 群に分類した。

○ すべての医師にお願いしたい医療【表 2】

4	MTX投与時には葉酸併用を推奨する。
12	RA患者の臨床症状改善を目的としてNSAID投与を推奨する。
21	整形外科手術の周術期にはbDMARD(生物学的製剤)の休薬を推奨する。
32	RA患者に対する運動療法を推奨する。
33	RA患者に対する患者教育を推奨する。
34	RA患者に対する作業療法を推奨する。

### 3 薬物治療が奏功して安定した経過をたどっているRA患者の日常的な診療

○ リウマチ科を標榜する医師にお願いしたい医療

【表 3】

1	MTX以外のcsDMARD(従来型抗リウマチ薬)不応性RA患者に対してMTXの投与を推奨する。
2	MTX不応性RA患者に対してcsDMARD(従来型抗リウマチ薬)追加併用療法を推奨する。ただしリスクとベネフィットを考慮する。
3	MTX1回投与、分割投与のいずれも推奨する。
5	整形外科手術の周術期にはMTXの休薬を推奨しない。
6	RA患者の治療選択肢として注射金製剤投与を推奨する。
7	RA患者の疾患活動性改善を目的としてブシラミン投与を推奨する。
8	RA患者の疾患活動性改善を目的としてサラゾルスルファピリジン投与を推奨する。
11	RA患者の疾患活動性改善を目的として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。
13	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推奨する。
22	RA患者に対する人工肩関節置換術は除痛効果が優れており推奨する。
23	RA患者の肩関節障害に対する人工肩関節全置換術、上腕骨人工骨頭置換術をともに推奨する。
24	RA患者の肘関節破壊を伴う機能障害に対する人工肘関節全置換術を推奨する。
25	RA患者の膝関節障害に対する人工膝関節全置換術を推奨する。
26	RA患者の股関節障害に対する人工股関節全置換術は長期にわたり安定した成績が期待でき推奨する。
27	RA患者の股関節障害に対するセメントおよびセメントレス人工股関節全置換術の成績は同等であり、ともに推奨する。
28	RA患者の足関節障害に対する人工足関節全置換術を推奨する。
29	RA患者の足関節障害に対する人工足関節全置換術、足関節固定術をいずれも推奨する。
30	bDMARD(生物学的製剤)投与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。
31	bDMARD(生物学的製剤)投与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。
35	十分な薬物療法ののち、炎症が残存した関節への一時的なステロイド関節注射を推奨する。

2	専門医が薬物治療を開始して治療経過を注意深く追っている段階のRA患者の日常的な診療
3	薬物治療が奏功して安定した経過をたどっているRA患者の日常的な診療
4	RA患者に合併病態が生じた場合の診療
6	RA患者で関節以外の整形外科的手術が必要な場合の手術
8	RA患者で関節以外の整形外科的手術実施後の整形外科的な経過観察

○ リウマチ専門医に任せたい医療【表 4】

9	RA患者の疾患活動性改善を目的としてレフルノ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。
10	RA患者の疾患活動性改善を目的としてタクロリムス投与を推奨する。
14	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。
15	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。
16	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。
17	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。
18	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。
19	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。
20	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。
36	合併症を有するRA患者に対するcsDMARDやbDMARD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。
37	妊娠・授乳中のRA患者に対するcsDMARDやbDMARD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。

- 1 診断が確定していない早期関節炎患者の診断と治療方針の決定
- 5 RAに起因する関節手術が必要な場合の手術
- 7 RAに起因する関節手術実施後の整形外科的な経過観察

#### D. 考察

- 現在までに作成された診療ガイドラインのうちの多くは、対象疾患を専門的に診療する医師を想定したものである。患者数の少ない稀少疾患においては少数の専門医が診療する医療体制は可能であるが、患者数の多い common disease では、専門医のみならず一般医が診療に参加する可能性が高い。したがって専門医を対象とした診療ガイドラインが必ずしも日常診療では有用とは考えられない場合があることが予想される。しかしながら、専門医を対象とした診療ガイドラインから、一般医を対象とした診療ガイドラインをどのように作成するかについては十分な議論が行われていない。
- 今回、我々は専門医を対象とした診療ガイドラインである関節リウマチ診療ガイドライン2014に記載された37の推奨文と、それ以外に日常診療で遭遇すると思われる8つのシナリオについて、一般医に推奨できるか否かをガイドライン作成委員が判定し、Delphi法で合意形成を行った。今回の調

査で、5に近いほど専門医に任せる必要がない医療、1に近いほど専門医に任せたい医療とすることができる。

- 今回の検討で、診断が必ずしも容易ではない早期関節炎の診断と治療方針の決定や、生物学的製剤を含む専門的知識を要する薬物治療、合併病態を有する患者の治療、関節リウマチに起因する関節手術などは主として専門医が行うべき医療であること、それに対して薬物治療が奏功して安定的な経過をたどっている患者の日常診療や、基本的な薬剤の投与、非薬物的治療などは一般医に推奨できる医療であることが明確になった。このことは、ひとりの患者を専門医が診るのか一般医が診るのかではなく、同じ患者であっても病態や治療経過により専門医と一般医が連携して治療に当たることが適切な治療であることを示している。

- 関節リウマチ診療ガイドライン作成委員はRA診療に関しての専門医であり、今回の調査は専門医の意見である。次の段階としては、RA診療の非専門医である一般医集団を対象に同様の調査を行い、一般医にとって実施可能な医療は何かを検討する。そのうえで2つの調査結果を比較し、差異があれば専門医と一般医の中で合意が得られるかどうかを調整することを考えている。

#### E. 結論

- 関節リウマチ診療ガイドライン2014に記載された37の推奨文と、それ以外に日常診療で遭遇すると思われる8つのシナリオについて、一般医に推奨できるか否かをガイドライン作成委員が判定したところ、推奨文の中には専門医に任せる必要がない医療と専門医に任せたい医療があることが明らかになった。また、患者の病態や治療経過により専門医と一般医が連携して治療に当たることが適切な治療であることも示唆していると考えられた。
- 今後、一般医集団を対象に、一般医にとって実施可能な医療は何かを検討し、両者の調整を図る予定である。