

厚生労働行政推進調査事業費補助金
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））
総合研究報告書

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・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

研究分担者

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 准教授

遠藤平仁 公益財団法人湯浅報恩会寿泉堂綜合病院 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 専任講師

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

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 広島大学病院 リウマチ・膠原病科 講師

松下 功 富山大学 医学部 整形外科 准教授

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とし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模索した。まず、ガイドラインに記載された 37 の推奨文と、日常診療で遭遇する 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、専門医に任せる必要がない医療に関する推奨と、専門医に任せていただきたい医療の推奨があることが明らかになった。さらに、この分類が一般医にも実施可能であるかどうかを 131 名の非専門医を対象に調査したところ、「RA 診療の専門医以外にもお願いしたい項目」「RA 診療の専門医に任せていただきたい項目」に分けた分類は、非専門医から概ね評価を得ることができた。一般に診療ガイドラインは当該疾患の専門医向けのものとして作成されることが多いが、推奨文のなかで非専門医である一般医が活用できるものを選択するための方法論として他疾患のガイドラインにも応用可能であると考えた。

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。当分科会では、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。

具体的には、RA 診療ガイドライン 2014 に記載された各推奨文が、専門医の立場から非専門医にも推奨できるかどうかを明らかにし、次に非専門医に上記の分類が妥当であるかどうか、一般医に期待された項目が一般医にとって可能なものであるかどうかを検討した。

B. 研究方法

平成 26 年度：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し、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した。

平成 27 年度：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 8 つのシナリオが、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。点数は 5：必ず行ってほしいから 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、2 回目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。

平成 28 年度：各研究分担者が、各々 10 名の一般医の先生方にアンケートを依頼した。対象は、「RA 診療には専門的にかかわっていないけれども、RA 患者が受診する可能性がある一般医」とし、勤務形態や診療科を問わないこととした。RA 診療の専門医以外にもお願いしたい 7 項目と RA 診療の専門医に任せたい 14 項目の計 21 項目について、9（そう思う）～1（そう思わない）までの評点を記載していただいた。

（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

平成 26 年度：関節リウマチ患者を一般医が診る場合の問題点として、以下が列挙された。

- 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応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。
- 6 . 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。

平成 27 年度：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 法にて次の 3 群に分類した。

すべての医師にお願いしたい医療

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

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ン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

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

平成28年度：分科会の研究分担者が依頼した、非専門医131名から回答を得ることができた。非専門医は、「RA診療には専門的にかかわっていないけれども、RA患者が受診する可能性があるような一般医」と定義し、勤務形態や診療科を問わないにととした。回答者131名の平均年齢は41.7±9.7、卒後16.5±10.0年、勤務医108名、開業医18名(無回答5名)、診療科は整形外科53名、内科59名、総合診療科12名、その他13名、研修医3名であった。RA診療の経験あり100名、なし31名であった。下記に各質問の中央値を示す。

	全体 (N=131)	整形外科 (N=53)	内科 (N=58)	総合診療 (N=12)	その他 (N=131)	研修医 (N=3)
I. 以下の項目は、関節リウマチ(RA)診療の専門医以外にもお願いしたい	Median	Median	Median	Median	Median	Median
1 メトトレキサート(リウマトレックスなど)投与時には葉酸併用を推奨する。	8	8	7	9	8	7
2 RA患者の臨床症状改善を目的として非ステロイド抗炎症薬投与を投与する。	7	8	7	7.5	8	7
3 整形外科手術の周術期には生物学的製剤の休薬を指示する。	6	8	5	4.5	7	6
4 RA患者に対する運動療法を推奨する。	7	7	6.5	6	8	6
5 RA患者に対する患者教育を推奨する。	7	7	7	6	6	9
6 RA患者に対する作業療法を推奨する。	7	7	7	6	8	8
A 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を行う。	8	7	8	7.5	9	8
II. 以下の項目は、関節リウマチ(RA)診療の専門医に任せていただきたい	Median	Median	Median	Median	Median	Median
1 RA患者の疾患活動性改善を目的として抗リウマチ薬のレフルノミド(アラバ)を投与する。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。	9	9	9	9	9	9
2 RA患者の疾患活動性改善を目的として抗リウマチ薬のタクロリムス(プログラフ)を投与する。	9	9	8.5	9	9	9
3 疾患活動性を有するRA患者に対して生物学的製剤のインフリキシマブ(レミケード)を投与する。	9	9	9	9	9	9
4 疾患活動性を有するRA患者に対して生物学的製剤のエタネルセプト(エンブレル)を投与する。	9	9	8.5	9	9	9
5 疾患活動性を有するRA患者に対して生物学的製剤のアダリムマブ(ヒュミラ)を投与する。	9	9	9	9	9	9
6 疾患活動性を有するRA患者に対して生物学的製剤のゴリムマブ(シンボニー)を投与する。	9	9	9	9	9	9
7 疾患活動性を有するRA患者に対して生物学的製剤のセルトリズマブ(シムジア)を投与する。	9	9	9	9	9	9
8 疾患活動性を有するRA患者に対して生物学的製剤のトシリズマブ(アクテムラ)を投与する。	9	9	9	9	9	9
9 疾患活動性を有するRA患者に対して生物学的製剤のアバタセプト(オレンシア)を投与する。	9	9	9	9	9	9
10 合併症を有するRA患者に対する抗リウマチ薬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。	9	9	9	9	9	9
11 妊娠・授乳中のRA患者に対する抗リウマチ薬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。	9	9	9	9	9	9
A 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を行う。	9	9	9	8	9	9
B RAに起因する関節手術が必要な場合の手術を行う。	9	7	9	9	7	9
C RAに起因する関節手術実施後の整形外科的な経過観察を行う。	7	6	9	8	5	x

D. 考察

関節リウマチ診療ガイドラインはリウマチ診療の専門医向けのものとして作成し発表した。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。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る。しかしながら、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、新たな方法の確立が必要であり、プロトタイプとなるべき方法の開発を目指した。

専門医を対象とした診療ガイドラインに記載された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専門医がDelphi法で合意形成を行った。その結果、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、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。

次に、この専門医の考えが、非専門医にとって受容可能であるか否かを、非専門医に調査した。その結果RA診療の専門医以外にもお願いしたい項目は、ほぼ全員の同意を得た。RA診療の専門医に任せていただきたい項目では、特に生物学的製剤の使用は専門医に任せるべきという非専門医の考えが明確になった。RA診療の専門医以外にもお願いしたい項目のなかで「整形外科手術の周術期には生物学的製剤の休薬を指示する。」が比較的低い同意度であったことは注目すべきであり、この件に関して専門医から非専門医への情報提供と啓発活動が必要と思われた。

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。

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た。

RA診療ガイドラインJCR2014に記載された各推奨文を「RA診療の専門医以外にもお願いしたい項目」「RA診療の専門医に任せたい項目」に分ける試みは、非専門医から概ね評価を得ることができた。診療ガイドラインに記載された推奨文を日常診療で活用するための方法論として有益な試みであったと考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 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

・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 Sep;25(5):672-8.

・Kojima M, Nakayama T, Kawahito Y, Kaneko Y, Kishimoto M, Hirata S, Seto Y, Endo H, Ito H, Kojima T, Nishida K, Matsushita I, Tsutani K, Igarashi A, Kamatani N, Hasegawa M, Miyasaka N, Yamanaka H. 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. 2016;26(2):175-9.

・Kojima M, Nakayama T, Otani T, Hasegawa M, Kawahito Y, Kaneko Y, Kishimoto M, Hirata S, Seto Y, Endo H, Ito H, Kojima T, Nishida K, Matsushita I, Tsutani K, Igarashi A, Kamatani N, Miyasaka N, Yamanaka H. Integrating patients' perceptions into clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis in Japan Mod Rheumatol. 2017 Jan 25:1-6. [Epub ahead of print]

2. 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。

・山中 寿 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 2018年4月 第61回日本リウマチ学会総会・学術集会(福岡) シンポジウム「膠原病・リウマチ性疾患の診療ガイドライン」発表予定

H. 知的財産権の出願・登録

なし