

平成 30 年度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）  
「我が国の関節リウマチ診療の標準化に関する臨床疫学研究」（H30-免疫-指定-002）  
総括研究報告書

我が国の関節リウマチ診療の標準化に関する臨床疫学研究

研究代表者	針谷正祥	東京女子医科大学病院 膠原病リウマチ内科学講座 特任教授
研究分担者	伊藤 宣	京都大学大学院医学研究科 整形外科 准教授
	井上永介	聖マリアンナ医科大学 医学部医学教育文化部門（医学情報学） 教授
	金子祐子	慶應義塾大学医学部 リウマチ・膠原病内科 講師
	川人 豊	京都府立医科大学医学研究科 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
	河野正孝	京都府立医科大学医学研究科 免疫内科学 講師
	小嶋俊久	名古屋大学大学院医学系研究科 准教授
	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
	齋藤和義	産業医科大学第 1 内科 臨床教授
	酒井良子	東京女子医科大学 医学部 膠原病リウマチ内科学講座 特任助教
	鈴木康夫	東海大学医学部 内科学系リウマチ内科学 特任教授
	瀬戸洋平	東京女子医科大学八千代医療センター リウマチ膠原病内科 講師
	田中榮一	東京女子医科大学病院 膠原病リウマチ内科 准教授
	田中真生	京都大学大学院医学研究科 リウマチ性疾患先進医療学講座 特定准教授
	中島亜矢子	三重大学医学部附属病院 リウマチ・膠原病センター 教授
	中野和久	産業医科大学第一内科学講座 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 生体機能再生・再建学講座 准教授
	平田信太郎	広島大学病院 リウマチ・膠原病科 講師
	藤井隆夫	和歌山県立医科大学医学部 リウマチ・膠原病科学講座 教授
	松下 功	富山大学附属病院 リハビリテーション部 准教授
	森信暁雄	神戸大学大学院医学研究科 内科学講座 腎臓・免疫内科学分野 准教授

研究要旨

【研究目的】本研究は、わが国の RA 診療の現状と問題点を解析し、日本リウマチ学会（JCR）が 2014 年に発表した RA 診療ガイドラインの改訂を通じて、今後のリウマチ対策の改訂および RA 患者の QOL 向上に寄与することを目的とする。【方法】3 つの分科会を設置し、JCR と連携しつつ研究を遂行する。RA 疫学研究分科会では、登録患者の年齢構成に偏りのないナショナルデータベース（NDB）を用

いて、超高齢化社会のわが国における RA 患者の有病率・人口統計学的特性・治療実態・合併症等とそれらの地域的分布等を把握し、その結果を RA 診療ガイドライン分科会に提供する。RA 関連リンパ増殖性疾患分科会では、2つの疫学研究を JCR と連携して実施し、RA 関連リンパ増殖性疾患の実態解明と対策立案を目指すとともに、その結果を RA 診療ガイドライン分科会に提供する。RA 診療ガイドライン分科会では、現在の RA 診療ガイドライン作成以降の文献を中心に systematic review を行い、上述した両分科会の成績も踏まえて、関節リウマチ診療ガイドライン 2020 を作成する。【結果】RA 疫学研究分科会は NDB へのデータ提供依頼を速やかに実施し、解析に必要な設備、機材等を整えた。2019年3月にデータを受領し、解析を開始した。RA 関連リンパ増殖性疾患分科会は日本リウマチ学会と連携し、『関節リウマチ患者におけるリンパ増殖性疾患に関する研究』、および『関節リウマチ治療経過中に発生するリンパ増殖性疾患/リンパ腫の臨床・病理学的特性に関する後方視的多施設共同研究』を開始した。RA 診療ガイドライン分科会は GRADE のガイドライン作成方法に準拠し、アウトカム指標を決定し、CQ案を作成し、系統的レビューを進めている。【考察】3分科会の研究成果を統合し、関節リウマチ診療ガイドライン 2020 を JCR から公表することによって、RA 患者 QOL の最大限までの改善、ライフイベントに対応したきめ細やかな支援に寄与することが期待される。

#### A．研究目的

RA の治療にメトトレキサート(MTX)および生物学的製剤が上市され、RA の治療目標と目標達成のための治療戦略が明確化されたことによって、その治療成績は著明に改善した。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業「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」(平成 23-25 年度、研究代表者 宮坂信之)において関節リウマチ診療ガイドライン 2014 が作成され、一般社団法人日本リウマチ学会(JCR)から公表された。さらに「我が国の関節リウマチ診療標準化のための研究」(平成 26-28 年度、研究代表者 宮坂信之)において「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」が作成され、JCR から公表された。2014 年の上記ガイドライン発表以降、わが国ではバイオシミラーを含む新たな生物学的製剤、ヤヌスキナーゼ阻害薬等が上市され、MTX・生物学的製剤の使用頻度が増加し、診療実態が大きく変わりつつある。また、関節リウマチ診療に携わる中小病院、診療所が増加し、それらの医療機関で診

療を受ける RA 患者が増えつつある。一方、MTX 使用頻度の増加に伴って、中・長期的重篤有害事象として、リンパ増殖性疾患が注目されるようになった。診療ガイドラインは定期的な改訂が求められており、欧米では近年、RA 診療ガイドラインが改訂された。診療ガイドラインの改訂には 2-3 年の時間を要するため、わが国においても改訂に着手する時期にあると考えられる。

上述の経緯を踏まえ、本研究はわが国の関節リウマチ(RA)診療の現状と問題点を解析し、わが国の RA 診療ガイドラインの改訂を通じて、今後のリウマチ対策の改訂および RA 患者の QOL 向上に寄与することを目的とする。

#### B．研究方法

本研究では 3 つの分科会を設置し、JCR と連携しつつ研究を遂行する。

RA 疫学研究分科会では National Database (NDB)を用いて RA 患者の全国疫学調査を実施する。登録患者の年齢構成に偏りのない NDB を用いて、超高齢化社会のわが国における RA 患者の有病率・人口統計学的特性・治療実態・合併症

等とそれらの地域的分布等を把握し、その結果を RA 診療ガイドライン分科会に提供する。

RA 関連リンパ増殖性疾患分科会では近年注目されている RA 患者におけるリンパ増殖性疾患を臨床疫学的に検討し、その結果を RA 診療ガイドライン分科会に提供する。具体的には、『RA 患者におけるリンパ増殖性疾患に関する研究』、および『関節リウマチ治療経過中に発生するリンパ増殖性疾患/リンパ腫の臨床・病理学的特性に関する後方視的多施設共同研究』を JCR と連携して実施し、その実態解明と対策立案を目指す。

RA 診療ガイドライン分科会において、systematic review と両分科会の成績を踏まえて、関節リウマチ診療ガイドライン 2020 を作成する。作成にあたっては若年性特発性関節炎、移行期医療等の手引き、関節リウマチ (RA) や炎症性腸疾患 (IBD) 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針、海外のガイドライン等との整合性にも留意する。前回のガイドラインと同様に患者の視点を取り入れるため、日本リウマチ友の会の方に研究協力者として加わって頂く。(倫理面への配慮)

RA-LPD 分科会の研究課題は、参加施設の倫理審査委員会の承認を得て進めている。他の研究課題については、倫理審査の対象外である。

## C . 研究結果

### RA 疫学研究分科会

NDB データ解析計画書申請を 2018 年 7 月 27 日にまでに完了し、解析に必要な設備を整えた。2019 年 3 月 4 日に医科レセプトデータ 250 ファイル、1,147,238,333 件、DPC データ 504 ファイル、184,889,065 件、調剤データ 259 ファイル、983,554,887 件の個票を受領した。

### RA-LPD 分科会

『関節リウマチ患者におけるリンパ増殖性疾患に関する研究』では、全国 59 施設から 10,548 例が登録され、そのうち 10,200 例が解析対象例となり、82 例の LPD が報告された。『関節リウマチ治療経過中に発生するリンパ増殖性疾患/リンパ腫の臨床・病理学的特性に関する後方視的多施設共同研究』 RA 診療ガイドライン分科会では、232 例の LPD 症例のデータが収集された。

### RA 診療ガイドライン分科会

ガイドライン作成の専門家、リウマチ専門医、患者代表、論文のシステマティックレビュー委員による作成委員会を編成した。次いで、ガイドライン作成の基本計画、スコープ、重大・重要なアウトカム指標を決定し、クリニカルクエスチョン案を作成した。

## D . 考察

平成 30 年 11 月に厚生科学審議会疾病対策部会から「リウマチ等対策委員会報告書」が発表された。同報告書では今後のリウマチ対策の全体目標を、「リウマチ患者の疾患活動性を適切な治療によりコントロールし、長期的な QOL を最大限まで改善し、職場や学校での生活や妊娠・出産等のライフイベントに対応したきめ細やかな支援を行う。」と定め、必要な対策を講じることを提言している。

診療ガイドラインについては、「関係学会は、国と連携し診療の標準化を推進するため、診療ガイドラインを改訂し、普及させることが必要である。」とされており、本研究班はその要請に応えるべく研究を進めて行く。

医療の提供等については、「小児期・移行期・若年成人・高齢者等、各年代に応じた診療・支援の充実」記載されており、こうした課題に配慮した診療ガイドラインの作成を目指していく。

研究開発等の推進については、「疫学(患者数・年齢、合併症、治療の副作用、年代別診療の実態把握等)の研究」が記載されており、RA 疫学研究分科会および RA-LPD 分科会の研究成果がこの課題に貢献することが期待できる。

#### E . 結論

3 分科会の研究成果を統合し、関節リウマチ診療ガイドライン 2020 を JCR から公表することによって、RA 患者 QOL の最大限までの改善、ライフイベントに対応したきめ細やかな支援に寄与することが期待される。

#### F . 健康危険情報

( 分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入 )

なし

#### G . 研究発表

##### 1 . 論文発表

- 1) Harigai M. Growing evidence of the safety of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Feb 1;58(Supplement\_1):i34-i42.
- 2) Kasai S, Sakai R, Koike R, Kohsaka H, Miyasaka N, Harigai M. Higher risk of hospitalized infection, cardiovascular disease, and fracture in patients with rheumatoid arthritis determined using the Japanese health insurance database. *Mod Rheumatol*. 2018 Nov 28;1-7. doi: 10.1080/14397595.2018.1519889. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30484352.
- 3) Kameda H, Fujii T, Nakajima A, Koike R, Sagawa A, Kanbe K, Tomita T, Harigai M, Suzuki Y; Japan College of Rheumatology subcommittee on the guideline for the use of methotrexate in patients with rheumatoid

arthritis. *Japan College of Rheumatology guideline for the use of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis*. *Mod Rheumatol*. 2019 Jan;29(1):31-40. doi:10.1080/14397595.2018.1472358. Epub 2018 May 24. PubMed PMID: 29718746.

- 4) Sakai R, Kasai S, Hirano F, Harada S, Kihara M, Yokoyama W, Tsutsumino M, Nagasaka K, Koike R, Yamanaka H, Miyasaka N, Harigai M. No increased risk of herpes zoster in TNF inhibitor and non-TNF inhibitor users with rheumatoid arthritis: epidemiological study using the Japanese health insurance database. *Int J Rheum Dis*. 2018 Sep;21(9):1670-1677.

#### 2 . 学会発表

なし

#### H . 知的財産権の出願・登録状況( 予定含む。 )

##### 1 . 特許取得

なし

##### 2 . 実用新案登録

なし

##### 3 . その他

なし

# 研究の流れ図

