

令和元年度厚生労働行政推進調査事業費補助金（免疫・アレルギー疾患政策研究事業）  
「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 医学部膠原病リウマチ内科学講座 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 准教授
	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	杏林大学 医学部腎臓・リウマチ膠原病内科学教室 准教授
	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	国立長寿医療研究センター 老年学・社会科学研究センター フレイル研究部長
	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
	杉原毅彦	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 寄附講座准教授
	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 准教授
	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	金沢医科大学 医学部リハビリテーション医学科 特任教授
	村島温子	国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター 主任副センター長
	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
	森 雅亮	東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 寄附講座教授

## 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した。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 (JNDB) を用いて、わが国における RA 人口の推定と有病割合、RA 患者の年齢分布と年齢別推定 RA 患者数、有病割合の算出、リウマチ治療薬の処方現況、都道府県別の有病割合、受診医療施設の特徴、RA の合併病態、手術等を検討した。RA 関連リンパ増殖性疾患分科会では日本リウマチ学会と連携して3つのデータベースを解析し、LPD 発生率、RA 発症あるいは免疫抑制薬開始から LPD 発症までの期間、LPD 発症に先行する徴候、検査異常、LPD の臨床病理学的特徴、LPD 発症後の経過、退縮率と生命予後、再発率と再発例の特徴、LPD 退縮/寛解後の RA 治療を検討した。RA 診療ガイドライン分科会では、昨年度に引き続き、GRADE 法を用いて RA 診療ガイドラインを作成した。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、患者の価値観や優先度、コストなどを考慮し、患者代表3人を含むガイドラインパネル会議で討議し、推奨の強さと同意度を決定した。患者の意見をエビデンスとして反映させることを目的として自記式アンケート調査を実施した。【結果】JNDB の解析により、日本の RA 人患者数を 82.57 万人、有病割合 0.65%と算出した。女性は 69,831 例 76.3%、男女比 1:3.21 であった。RA 患者 9,815 例を 3 年間(24,294.5person-years)追跡したコホートにおける LPD の標準化罹患比 (SIR) は 5.99[4.30-7.68]であり、IORRA、SECURE、NinJa などの国内の代表的 RA レジストリの結果と同程度であった。3つのデータベースにおける発症平均年齢は 67-68 歳、女性例が 66-77%、RA 罹病期間は 11-12 年であった。LPD 発症時の RA 治療薬の検討では、MTX が 80-90%に使用されており、生物学的製剤使用例が 16-23 %みられた。MTX の平均投与量は約週 8mg、投与期間は中央値で週 6mg 前後、累積投与量は中央値で 2000mg 前後であった。多変量解析により、年齢、MTX が危険因子として抽出された。RA 診療ガイドライン分科会では、各クリニカルクエスチョンの担当者が作成したエビデンスプロファイルを踏まえてガイドラインパネル会議で討議し、55 の推奨文とその推奨の強さ、同意度を決定した。結果的にはすべての推奨で合意が得られた。成人移行期、周産期、医療経済のガイドラインへの記載についてもガイドライン策定グループで討議した。【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エビデンスおよび診療環境の進歩に伴い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2018年度から本研究でその改訂に着手した。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疫学研究分科会においてRAの診療実態を解析し、RA関連リンパ増殖性疾患分科会においてRA患者におけるリンパ増殖性疾患(LPD)を臨床疫学的に検討し、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。

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

1. National Database (JNDB)を用いたRAの診療実態解析：JNDBの2017年度のデータから、RAに関わる診断名ICD-10コード(M050-M053、M058-M060、M062-M063、M068-M069、M080、M083-M084、M088-M089)を1度でも有した16歳以上のデータ取得し、以下の項目を解析した。RA人口

の推定と有病割合、RA患者の年齢分布と年齢別推定RA患者数、有病割合の算出、リウマチ治療薬の処方現況、都道府県別の有病割合、受診医療施設の規模およびリウマチ専門施設か否か、RAの合併病態、手術等。

2. RA患者におけるLPDの疫学研究：国内のRA関連LPDの3つのデータベース(DB1、2、3)を解析し、LPD発生率、RA発症あるいは免疫抑制薬開始からLPD発症までの期間、LPD発症に先行する徴候、検査異常、LPDの臨床病理学的特徴、LPD発症後の経過、退縮率と生命予後、再発率と再発例の特徴、LPD退縮/寛解後のRA治療を明らかにした。DB1では『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』(JCR調査研究委員会 疫学・薬剤安全性小委員会：JCR-RA-LPD研究)のDBで、2011年4月1日から2011年7月31日に一度でも通院した20歳以上の日本人RA患者を登録し、受診日から3年間のデータを診療録から収集した。観察期間中にLPDが発生した場合は、発生時からさらに5年間のデータを収集した。DB2では『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(LPD-WG研究)s』(日本リウマチ学会・日本血液学会・日本病理学会3学会合同ワーキンググループ[WG])のDBで、東海大学、慶応大学、東京女子医科大学、産業医科大学、和歌山県立医科大学、京都大学およびその関連施設で、2000年1月から2017年3月までに病理学的・臨床的にLPDと診断された232症例(うちclinical LPD 40例)の臨床情報を収集した。DB3ではPubMedで検索しえた国内からの症例報告(1999年10月から2018年8月)のうち、臨床病理学的背景、予後等の情報についての記載がある81例に関する臨床データを収集した。

3. RA診療ガイドライン改訂：昨年度に引き続き、GRADE(Grading of Recommendations,

Assessment, Development and Evaluation)法に沿い、RA 診療ガイドラインを作成した。昨年度にアウトカム指標の重みづけの決定後に作成したクリニカルエスチョンについて、エビデンスの文献検索を行い、2回の文献スクリーニング後、ランダム化比較試験はメタ解析を行い、観察研究などのエビデンスを統合して、エビデンスプロファイルを作成した。各推奨について、GRADE 法に基づきバイアスのリスク、非一貫性、非直接性、不精確性を評価し、エビデンス総体の確実性は“高、中、低、非常に低”でランク付けした。次に、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、患者の価値観や優先度、コストなどを考慮し、患者代表3人を含むガイドラインパネル会議（パネル会議）で討議を行い、推奨の強さと同意度を決定した。患者の意見をエビデンスとして反映させることを目的として自記式アンケート調査を実施した。調査対象者は20歳以上の日本リウマチ友の会1,600名とした。各都道府県の会員数に合わせ年齢階層別に無作為抽出した。

#### （倫理面への配慮）

JNDBの解析では、厚生労働省の規定により、東京女子医科大学の倫理審査委員会の承認を得て実施した（承認番号4838）。本研究では、すでに匿名化されたデータを用いるため、個人情報等に関する倫理面での配慮の必要は無い。

RA患者におけるLPDの疫学研究では、DB1および2については各参加施設の倫理委員会の承認を受けて施行した。

RA診療ガイドライン改訂は、既存のエビデンスに基づいて診療ガイドラインを作成し、新たな臨床試験・研究は実施していないため、倫理面での配慮の必要はない。

## C . 研究結果

1. National Database (JNDB)を用いたRAの診療実態解析：RAに関連したICD-10を有したのは1,116,122例となった。これらの例において検討した。表に、複数定義下でのRA人口と有病割合を示す（論文投稿中）。

	人数	有病割合(%)
ICD-10 病名のみ	1,116,122	0.88
DMARDs 処方 1 か月 or ステロイド処方 2 か月	1,026,634	0.81
DMARDs 処方 1 か月	869,340	0.69
DMARDs 処方 2 か月	825,772	0.65
DMARDs 処方 6 か月	583,137	0.46
限定 DMARDs 処方 1 か月	841,599	0.66
限定 DMARDs 処方 2 か月	798,114	0.63

日本の診療状況から鑑みて、いずれかのDMARDsの処方が実施されたのが2月以上あった例をRAとするのが妥当と考え、日本のRA患者数を82.57万人、有病割合0.65%と算出した。女性は69,831例76.3%、男女比1:3.21であった。有病率以外の解析結果は、分担研究報告書に記載されている通りである。

## 2. RA患者におけるLPDの疫学研究

1) 発症率：2019年5月9日時点でREDCapに登録された症例は10,838例で、うちデータ未完了292例と観察開始時のデータ登録例から組み入れ基準を満たさなかった731例を除外した9,815例を解析した。その結果、標準化罹患比（SIR）は5.99[4.30-7.68]（観察期間：2011-2014, 24,294.5person-years）と、IORRA, SECURE, NinJaなどの国内の代表的RAレジストリの結果と同程度であった。

2) RA関連LPDの患者背景：3つのデータベースにおける発症平均年齢は67-68歳、女性例が66-77%、RA罹病期間は11-12年であった。LPD発症時のRA治療薬の検討では、MTXが80-90%に使用されており、生物学的製剤使用例が16-23%みられた。MTXの平均投与量は約週8mg,投

与期間は中央値で週 6mg 前後、累積投与量は中央値で 2000mg 前後であった。

3) LPD 危険因子の解析:多変量解析により、年齢、MTX が危険因子として抽出された。

臨床病理学的特徴、経過と予後、LPD 退縮後の RA 治療については、分担研究報告書に記載されている通りである。

### 3. RA 診療ガイドライン改訂

各クリニカルクエスションの担当者が作成したエビデンスプロファイルを踏まえてパネル会議で討議し、55 の推奨文とその推奨の強さ、同意度を決定した。結果的にはすべての推奨で合意が得られた。薬物療法では、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、ステロイド、メトトレキサート(MTX)を含む疾患修飾性抗リウマチ薬(csDMARD)については、文献を追加して検討し、RA 診療ガイドライン 2014 をアップデートした。生物学的製剤は、MTX 効果不十分時の薬剤選択や減量にも言及し、前回のガイドラインの項目になかった高齢者治療や JAK 阻害剤の推奨を加えた。非薬物療法では、手術療法、リハビリテーションも RA 診療ガイドライン 2014 をアップデートし、また、主な罹患関節の手術手技の推奨の項目を増やして作成した。ライフイベントに対応したガイドラインとしての役割を考慮し、成人移行期、周産期、医療経済についても今回の改訂に含めることとしたが、これらの領域はエビデンスが十分でないため、薬物治療・非薬物治療とは別章にしてその解説を記載する方針とした。患者アンケートの調査期間中に 1,156 通の返送があり、回答率は 71.6%であった。平均年齢は  $63.0 \pm 11.9$  (最小 21-最大 93、不明 16 名) 歳、そのうち男性は 96 名 (8.3%)、女性は 1,038 名 (89.8%)、不明・無回答が 22 名 (1.9%) であった。薬物治療に対する患者の評価、手術治療に対する患者の評価は分担研究報告書に記載されている通りである。

### D. 考察

各分科会における研究は順調に進み、2 年度目としては予定通りの成果が得られた。NJDB の解析では、わが国の RA 有病率および、全国レベルでの治療実態が初めて報告された。これらのデータは、今後の RA に対する医療政策立案の基盤となることが想定される。RA 患者におけるリンパ増殖性疾患(LPD)の検討では、日本リウマチ学会と緊密な連携をとり、研究を進めることができた。LPD は我が国からの報告が多いため、臨床的特徴・予後・発症後の対応を明らかにすることは喫緊の課題である。RA 診療ガイドライン改訂については、全国リウマチ友の会に全面的に協力を頂き、患者の意見を反映したガイドライン作成を進めることができた。来年度は推奨文を完成させ、公表、出版に向けて研究を進める。

### E. 結論

本研究班に設置した 3 分科会での研究は順調に進んだ。2020 年度には各分科会での研究を完成させ、結果を学会・論文発表すると共に、それらを統合した RA 診療ガイドライン 2020 を公表する。これらの成果により、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, Winthrop K, Takeuchi T, et al.

Evaluation of hepatitis B virus in clinical trials of

baricitinib in rheumatoid arthritis. RMD Open. 2020;6(1):e001095. doi:10.1136/rmdopen-2019-001095

2) Yamanaka H, Tanaka E, Nakajima A, Furuya T, Ikari K, Taniguchi A, Inoue E, Harigai M. A large observational cohort study of rheumatoid arthritis, IORRA:Providing context for today's treatment options. Mod Rheumatol. 2019 Oct 1:1-6. doi: 10.1080/14397595.2019.1660028.

3) Harigai M, Takeuchi T, Smolen JS, Winthrop KL, Nishikawa A, Rooney TP, Saifan CG, Issa M, Isaka Y, Akashi N, Ishii T, Tanaka Y. Safety profile of baricitinib in Japanese patients with active rheumatoid arthritis with over 1.6 years median time in treatment: An integrated analysis of Phases 2 and 3 trials. Mod Rheumatol. 2019 Feb 20:1-8. doi: 10.1080/14397595.2019.1583711.

4) 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. 2019 Sep;29(5):788-794. doi: 10.1080/14397595.2018.1519889.

5) Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Mimori T, Ryu J, Takei S, Takeuchi T, Tanaka Y, Takasaki Y, Yamanaka H, Yoshizawa Y, Chinen I, Nakao T, Koike T. Safety and effectiveness of abatacept in Japanese non-elderly and elderly patients with rheumatoid arthritis in an all-cases post-marketing surveillance. Mod Rheumatol. 2019 Sep;29(5):747-755. doi: 10.1080/14397595.2018.1524998.

各分科会の論文発表については、各分科会の研究報告書を参照のこと

## 2 . 学会発表

1) ビッグデータが明らかにしたリウマチ性疾患における生物学的製剤の安全性, 針谷正祥, 日本リウマチ学会総会・学術集会, 2019/04/17, 国内, 口頭

2) 膠原病・リウマチ領域における ICD-11, 針谷正祥, 日本リウマチ学会総会・学術集会, 2019/04/17, 国内, 口頭

3) 関節リウマチ診療におけるバイオシミラーのエビデンスと今後の方向性, 針谷正祥, 日本リウマチ学会関東支部学術集会, 2019/12/07, 国内, 口頭

各分科会の学会発表については、各分科会の研究報告書を参照のこと

## 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