

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）
分担研究報告書

関節リウマチ診療ガイドライン 2020 作成の研究

RA 診療ガイドライン分科会

分科会長	川人 豊	京都府立医科大学 医学研究科免疫内科学 准教授
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
	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
	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
	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
	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
	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	
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	
研究協力者	大西 輝	神戸大学 医学部附属病院膠原病リウマチ内科 助教
	金下峻也	京都府立医科大学 大学院医学研究科免疫内科学 大学院生
	河野紘輝	広島大学病院 リウマチ・膠原病科医科診療医・大学院生
	祖父江康司	名古屋大学医学部附属病院 整形外科 医員
	玉井博也	慶應義塾大学 医学部内科学教室（リウマチ・膠原病）
	那須義久	岡山大学 運動器医療材料開発講座 助教
	松浦 功	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 助教
	村田浩一	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 特定助教
	元村 拓	富山大学 医学部整形外科 助教

研究要旨（以下 MS 明朝 10.5 ポイント使用）

A．研究目的

我が国の関節リウマチ(RA)診療ガイドライン 2020年度版作成において、必要なエビデンスを収集して解析後に、患者代表の意見を交えて推奨を作成する。

B．研究方法

GRADE(Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)法に沿い、RA 診療ガイドラインを作成する。

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クエスションについて、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策定グループで討議を行い、推奨の強さと同意度を決定した。推奨は、「強い」か「弱い(条件付き)」の2種類、推奨の方向として、「実施する」、「実施しない」の2種類とした。推奨の合意は、デルファイ法を用いて1-9点で投票し、ガイドライン策定グループ全体の70%以上が7点以上の点数とした場合に、同意が得られた事と定義した。

文献検索方法

日本医学図書館協会に依頼して、PubMed、医中誌でのメタアナリシス、システマティックレビュー、診療ガイドライン、その他の臨床研究、

疫学研究、また、The Cochrane Libraryより関連する資料を検索した。

患者アンケート調査

RA 診療ガイドライン 2020 において、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。20~49才300人、50~64才500人、65~74才500人、75才以上300人を、各都道府県の会員数に合わせ層別に無作為抽出した。調査票の発送・受取は公益社団法人日本リウマチ友の会に委託し実施した。調査期間は、2019年9月1日~20日とした。医療への満足度の81点(100点満点、2014RAガイドライン調査の上位3分の1)をカットポイントとし、「主治医とリウマチの治療目標について話し合う」こととの関連の強さを、現在の症状、罹病期間と共にロジスティック回帰分析を用いて分析した。そのほか、薬物療法、非薬物療法の患者評価を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、既存のエビデンスに基づく診療ガイドライン作成で、臨床試験を実施しないため、動物愛護や人権についての倫理的問題は生じない。

C．研究結果

各クリニカルクエスションに、担当者より概略の説明後にガイドラインパネルメンバーで協議した結果、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。推奨文の軽微修正が必要であるが、下記に薬物療法と非薬物療法の代表的な推奨を記載する。

○薬物療法

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。以下、主な推奨とエビデンスの総体の確実性と同意度を示す。

CQ: 疾患活動性を有する RA 患者に MTX 投与は有用か？

推奨文: 疾患活動性を有する RA 患者に MTX 投与を推奨する。

推奨の強さ: 強い

エビデンス総体の確実性: 中

推奨への同意度: 8.8

CQ: csDMARD で効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有する RA 患者に、TNF 阻害生物学的製剤の併用は有用か？

推奨文: csDMARD で効果不十分で中等度以上の疾患活動性を有する RA 患者に、TNF 阻害生物学的製剤の併用を推奨する。

推奨の強さ: 強い

エビデンス総体の確実性: 高

推奨への同意度: 8.7

CQ: MTX で効果不十分な RA 患者に、JAK 阻害薬単剤投与は有用か？

推奨文: MTX で効果不十分な RA 患者に、JAK 阻害薬単剤投与を推奨する(条件付)。使用にあたっては、長期安全性が十分に確立されていないことを考慮する。

推奨の強さ: 弱い

エビデンス総体の確実性: 中

推奨への同意度: 8.2

○非薬物療法

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作成した。

CQ: RA 治療において人工肘関節全置換術は有用か？

推奨文: 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(条件付き)

推奨の強さ: 弱い

エビデンス総体の確実性: 低

推奨への同意度: 7.7

CQ: RA 患者に対する運動療法は、患者主観的評価を改善させる有用な治療か？

推奨文: RA 患者に対する運動療法は、患者主観的評価を改善させるため、推奨する。

推奨の強さ: 強い

エビデンス総体の確実性: 中

推奨への同意度: 8.5

成人移行期、周産期、医療経済のエビデンスの十分でない項目は、多面的なガイドラインとしての役割を考慮し、別章にしてその解説を記載する方針とした。また、欧米で使用されているリツキシマブのエビデンスを紹介するほか、ヒドロキシクロロキンについては、欧米で RA 治療薬として承認されているが、本邦では高度先進医療としての臨床研究が開始されたところであり、やはり別章として薬剤の海外でのエビデンスや本邦での使用必要性について解説する方針となった。

○患者アンケート

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±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。

ロジスティック回帰分析では、話し合ったことがある、説明をうけたことがある、寛解した、PtGA 10 の患者が、有意に高い満足度を示した。

薬物治療に対する患者の評価は、「良い効果があった」との回答率は、生物学的製剤(89.5%)、ステロイド(75.1%)で高く、csDMARD(40.2%)、抗 RANKL 抗体(33.7%)では比較的低かった。副作用が「強い」との回答はステロイドがもっとも多く(32.0%)、抗 RANKL 抗体が低かった(3.8%)いずれの薬物治療も「良い点の方が多い」との回答が「悪い点の方が多い」との回答を上回ったが、特に生物学的製剤は 74.2%が良い点の方が多いと回答し、ばらつきも小さかった(中央値絶対偏差平均 0.28)。

手術治療に対する患者の評価は、いずれの部位においても、「期待した効果が得られた」との回答が多く、特に股関節(95.2%)、膝関節(90.2%)で高かった。「不都合がありましたか」との質問に対しては、膝、股、肘、足関節では「少なかった」との回答が過半数を超えたが、肩関節では「どちらともいえない」との回答が 6 割を超えた。

D . 考察

GRADE 法に基づき、益と害のバランスや医療経済面を考慮し、患者と専門医の意見で作成された推奨は、アウトカム全般に対するエビデンスのみでは作成できない日常臨床に有用な RA

治療の指針が含まれている。今後作成された推奨をもとにして、治療の基本原則や薬物・非薬物治療のアルゴリズムを作成し、ガイドラインを完成させる。

E . 結論

1.各クリニカルクエスチョンについて、文献検索を行い、GRADE 法に基づきエビデンス総体の確実性を評価し、エビデンスプロファイルを作成した。

2.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、患者アンケート調査結果を加味した患者の価値観や優先度、コストなどを考慮し、患者代表と専門医を含むガイドライン策定グループで討議を行い、推奨とその強さ、同意度を決定した。

F . 研究発表

1.論文発表

2.学会発表

G . 知的財産権の出願・登録状況(予定含む。)

1.特許取得

特になし。

2.実用新案登録

特になし。