

厚生労働科学研究費補助金

地域医療基盤開発推進研究事業

希少疾病・難病等の分野における診療ガイドライン等の評価に資する研究

総合研究報告書

研究代表者 堀田 信之

令和6（2024）年 4月

目 次

I. 総合研究報告

1. 希少疾病・難病等の分野における診療ガイドライン等の評価に資する研究
(既刊ガイドラインにおけるエビデンスの確実性評価ならびに「D: とても弱い」の細分化に関する研究)
堀田信之

----- 3

3. 希少疾病・難病等の分野における診療ガイドライン等の評価に資する研究
(成人肺炎診療ガイドライン2024に関する研究)

堀田信之

資料 成人肺炎診療ガイドライン2024

----- 4

4. 希少疾病・難病等の分野における診療ガイドライン等の評価に資する研究
(結核診療ガイドライン2024に関する研究)

堀田信之

資料 結核診療ガイドライン2024

----- 6

II. 分担研究報告

1. 希少疾病・難病等の分野における診療ガイドライン等の評価に資する研究
(関節リウマチにおける生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬の有効性に対する自己抗体の影響)

峯岸薫

資料 Rheumatology (Oxford). 2024. PMID: 38366945

----- 8

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

----- 9

厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）
総合研究報告書

希少疾病・難病等の分野における診療ガイドライン等の評価に資する研究
（既刊ガイドラインにおけるエビデンスの確実性評価ならびに「D:とても弱い」の細分化に関する研究）

研究代表者 堀田信之 横浜市立大学 附属病院化学療法センター 講師

研究要旨

既刊ガイドラインにおけるエビデンスの確実性評価ならびに「D:とても弱い」の細分化に関する検討を行った。

A 研究目的

公益財団法人日本医療機能評価機構（Minds）では、ガイドラインを「システマティックレビューによりエビデンス総体を評価し（略）推奨を提示する文書」と定義している。Mindsでは採用したエビデンスの評価にGRADEを用い、現代の診療ガイドライン作成の中核となっている（Schünemann. GRADE Handbook）。GRADEはエビデンスの確実性を「A（強い）」「B（中程度）」「C（弱い）」「D（とても弱い）」の4段階で評価する。希少疾病・難病等の場合、ランダム化試験や大規模観察研究が行われておらず、小規模観察研究やケースシリーズ等からエビデンスを抽出せざるを得ないことがほとんどである。結果として、希少疾患に関するエビデンスの大半は「エビデンスの確実性D（とても弱い）」と評価されてしまう。希少疾患・難病ガイドラインでは「エビデンスの確実性D（とても弱い）」を細かく評価する必要がある。また、エビデンスの確実性が各ガイドラインにおいて適切に評価されているかどうかを検討した。

B 研究方法

既存の希少疾病・難病等の分野のガイドラインにおけるGRADE評価の実態を確認し、「エビデンスの確実性D（とても弱い）」をどのように扱うべきかを検討した。また、「D:とても弱い」の細分化に関する検討を行った。ガイドラインにおけるエビデンスの評価について、Mindsとの意見交換を行った。
（倫理面の配慮）既存のデータを用いた研究であり、倫理面では特に問題を認めなかった。

C 研究成果

2023年10月1日時点でMINDSの公開している「難治性疾患・希少疾患」のカテゴリーにあるガイドライン 44本のうち、アクセス不可（6本）、GRADE評価なし（5本）を除いた33本を対象とした。網羅的文献検索は1/33（3%）で行われていないものの、32/33（97%）では行われていることが確認された。また、25/33（76%）のガイドラインではメタアナリシスが1つ以上行われている反面、8/33（24%）ではメタアナリシスが行われていなかった。グレードダウンの各要因の評価について検討したところ、次のことが確認された。バイアスリスクの評価は21/33（64%）で全く行われていない、非一貫性の評価は20/33（61%）で全く行われていない、非直接性の評価は22/33（67%）で全く行われていない、不精確の評価は26/33（79%）で全く行われていない、出版バイアスの評価は27/33（72%）で全く行われていない。引き続き、各ガイドラインにおいて最大10個のCQを順に検討した（合わせて247のCQを評価）。A 19個（7.7%）、B 57個（23.1%）、C 83個（33.6%）、D 88個（35.6%）であった。A評価である19項目（7.7%）を再評価したところ、A評価が適切であるものが7個（21%）、推奨根拠が示しておらず判断不能であるものが3個（9%）、本来B評価相当であるCQが2個（6%）、本来C評価相当であるCQが3個（9%）、本来D評価相当であるCQが4個（12%）確認できた。このように、エビデンスを過大評価している傾向が確認された。「D（とても弱い）」については、エビデンスの質がさまざまであり、「D1：RCTまたは共変量の調整された比較群のある観察研究で、総患者数が100を超える」「D2：D1、D3に該当しないもの」「D3：エキスパートオピニオン、症例報告、総患者数が10未満」などへの細分化が提案された。エビデンス評価の在り方について、MINDS（公益財団法人日本医療機能評価機構）と意見交換を行った。

D 考察

患者数が少ない希少疾患・難病分野では良質なRCTの施行が困難でエビデンスの確実性が低いことが予想されるにもかかわらず、不適切に強いエビデンスと評価されていることが多い。ガイドライン執筆者の意見を補強するためにエビデンスを過剰評価しているのではないかと懸念された。

E 結論

既刊ガイドラインにおけるエビデンスの確実性評価ならびに「D:とても弱い」の細分化に関する研究を行った。

F 健康危険情報 該当なし

G 研究発表 なし

H 知的財産権の出願・登録状況 該当なし

厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）
総合研究報告書

希少疾病・難病等の分野における診療ガイドライン等の評価に資する研究
（成人肺炎診療ガイドライン2024に関する研究）

研究代表者 堀田信之 横浜市立大学 附属病院化学療法センター 講師

研究要旨

一般社団法人日本呼吸器学会と連携し、成人肺炎診療ガイドライン2024を作成した。

A 研究目的

地域医療基盤開発推進研究事業の一部として診療ガイドライン等の評価を検討することとなっていた。本邦の日常診療において成人肺炎診療ガイドラインが必要であり作成した。研究代表者堀田らは、Clinical Question パートを担当した。

B 研究方法

Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver. 3.0に従いシステマティックレビューを行い、データ提示の後、ガイドライン作成委員会で投票を行い、推奨を決定した。

（倫理面の配慮）既存のデータを用いた研究であり、倫理面では特に問題を認めなかった。

C 研究成果

CQ1 市中肺炎の患者に対して、A-DROP による重症度評価を弱く推奨する。

CQ2 市中肺炎に対して、症状・検査所見の改善が得られれば、スイッチ療法を行うことを強く推奨する。

CQ3 市中肺炎治療において、初期治療が有効な場合には1週間以内の短期抗菌薬治療を弱く推奨する。

CQ4 i) 重症の市中肺炎患者に対して、βラクタム系抗菌薬にマクロライド系抗菌薬を併用することを弱く推奨する。ii) 非重症の市中肺炎患者に対して、βラクタム系抗菌薬にマクロライド系抗菌薬を併用しないことを弱く推奨する。

CQ5 i) 重症の市中肺炎治療において、抗菌薬投与に全身性ステロイド薬を併用することを弱く推奨する。ii) 非重症の市中肺炎治療において、抗菌薬投与に全身性ステロイド薬を併用しないことを弱く推奨する。

CQ6 医療・介護関連肺炎の患者に対して、緑膿菌をカバーする広域抗菌薬の投与を行わないことを弱く推奨する。

CQ7 医療・介護関連肺炎治療において、1週間以内の短期抗菌薬治療を行うかは推奨度決定不能である。

CQ8 A-DROP, I-ROAD のいずれかの指標による重症度評価を行うことを弱く推奨する。

CQ9 院内肺炎治療において、ルーチンでの緑膿菌作用のある広域抗菌薬の投与を行わないことを弱く推奨する。

CQ10 院内肺炎の初期治療において、ルーチンで抗MRSA 薬の併用を行わないことを弱く推奨する。

CQ11 院内肺炎治療において、de-escalation 治療を行うことを弱く推奨する。

CQ12 院内肺炎治療において、1週間以内の比較的短期間の治療期間を弱く推奨する。

CQ13 院内肺炎診断において、重症度評価（I-ROAD システム）を弱く推奨する。

CQ14 人工呼吸器関連肺炎に対して気管支鏡を用いた侵襲的培養検査を行わないことを弱く推奨する。

CQ15 人工呼吸器関連肺炎治療において経験的治療に、抗緑膿菌活性のある抗菌薬の多剤療法を実施しない（単剤療法を実施する）ことを弱く推奨する。

CQ16 人工呼吸器関連肺炎治療において経験的治療に、カルバペネム系薬を使用しないこと（非カルバペネム系薬を使用すること）を弱く推奨する。

CQ17 人工呼吸器関連肺炎治療において、比較的短期間の抗菌薬投与実施することを弱く推奨する。

CQ18 誤嚥性肺炎治療において、嫌気性菌をカバーする抗菌薬の推奨度は決定不能。

CQ19 肺炎診療において、多項目遺伝子検査を行うことを弱く推奨する。

CQ20 肺炎の予防に口腔ケアを弱く推奨する。

D 考察

一般社団法人日本呼吸器学会と連携し、成人肺炎診療ガイドライン2024を作成し、本邦の日常診療に有用であると考察する。

E 結論

成人肺炎診療ガイドライン2024を作成した。

F 健康危険情報

該当なし

G 研究発表

成人肺炎診療ガイドライン2024(Ⅱ CLINICAL QUESTION/SYSTEMATIC REVIEW). メディカルレビュー. 東京. 2024

H 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）
総合研究報告書

希少疾病・難病等の分野における診療ガイドライン等の評価に資する研究
（結核診療ガイドライン2024に関する研究）

研究代表者 堀田信之 横浜市立大学 附属病院化学療法センター 講師

研究要旨

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会と連携し、結核診療ガイドライン2024を作成した。

A 研究目的

地域医療基盤開発推進研究事業の一部として診療ガイドライン等の評価を検討することとなっていた。本邦の日常診療において結核診療ガイドライン2024が必要であり作成した。研究代表者堀田らは、Clinical Question パートを担当した。

B 研究方法

Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver. 3.0に従いシステマティックレビューを行い、データ提示の後、ガイドライン作成委員会で投票を行い、推奨を決定した。
（倫理面の配慮）既存のデータを用いた研究であり、倫理面では特に問題を認めなかった。

C 研究成果

CQ1 HIV患者に対するIGRAの結果は健常人と同じように解釈しないことを弱く推奨する。糖尿病患者に対するIGRAの検査は健常人と同じように解釈することを弱く推奨する。担癌患者に対するIGRAの結果は健常人と同じように解釈することを弱く推奨する。高齢者に対するIGRAの検査を行い、その結果解釈は高齢でない健常人と同じように解釈することを弱く推奨する。
CQ2 免疫抑制宿主の肺結核症の診断に胸部CTを撮ることを弱く推奨する。
CQ3 肺結核の診断に、喀痰核酸増幅法検査を複数回繰り返すことを弱く推奨する。
CQ4 薬剤耐性遺伝子診断を治療開始時にルーチンに行うことを弱く推奨する。
CQ5 小児に対して、IGRAに基づく結核診断を行うことを弱く推奨する。
CQ6 80歳以上の高齢者に対して、ピラジナミド(PZA)を使用することを弱く推奨する。
CQ7 免疫抑制宿主の、感受性結核標準治療において、3カ月延長を弱く推奨する。
CQ8 INH, RFPによる薬剤アレルギー発症時の対応として投与中止した場合、症状改善後に減感作治療を行い再投与を行うことが妥当性があり、再投与を弱く推奨する。
CQ9 結核治療中にGrade3以上の骨髄抑制が起きた場合リファンピシン、イソニアジドの中止を弱く推奨する。
CQ10 抗菌薬を投与中の結核患者で肝障害が出現した場合、抗結核薬中止後再開時には、リファンピシンから再開することを弱く推奨する。
CQ11 肺外結核においては標準治療に対し3ヶ月延長治療を推奨するか。腸管腹部結核、リンパ節結核：3ヶ月延長治療を行わないことを弱く推奨する。脊椎結核：3ヶ月延長治療を行うことを弱く推奨する。髄膜結核：3ヶ月延長治療を行うことを弱く推奨する。それ以外の肺外結核：3ヶ月延長治療を行わないことを弱く推奨する。
CQ12 肺外結核治療においては副腎皮質ステロイドの使用を推奨するか。結核性髄膜炎：副腎皮質ステロイドを使用することを強く推奨する。結核性心膜炎：副腎皮質ステロイドを使用することを弱く推奨する。結核性胸膜炎：副腎皮質ステロイドを使用しないことを弱く推奨する。粟粒結核：副腎皮質ステロイドを使用しないことを弱く推奨する。リンパ節結核：副腎皮質ステロイドを使用することを弱く推奨する。気管支結核：副腎皮質ステロイドを使用しないことを弱く推奨する。その他の結核性疾患：副腎皮質ステロイドを使用しないことを弱く推奨する。

D 考察

一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会と連携し、結核診療ガイドライン2024を作成し、本邦の日常診療に有用であると考察する。

E 結論

結核診療ガイドライン2024を作成した。

F 健康危険情報

該当なし

G 研究発表

結核診療ガイドライン2024(2章CQ).一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会.南江堂.東京.2024

H 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）
分担研究報告書

分担研究者 峯岸薫 横浜市立大学 附属病院 血液・リウマチ・感染症内科 診療講師

希少疾病・難病等の分野における診療ガイドライン等の評価に資する研究
(関節リウマチにおける生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬の有効性に対する自己抗体の影響)

研究要旨

欧州リウマチ学会（EULAR）と連携して、関節リウマチにおける生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬の有効性に対する自己抗体の影響を評価した。

A 研究目的

関節リウマチにおける生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬の有効性に対する自己抗体の影響を検討した。

B 方法

EULAR RA管理タスクフォースが実施した以前のシステマティック文献レビューで適格なRCTを検索した。bDMARDの有効性を調査し、自己抗体陽性(全人口の $\leq 80\%$)および陰性のRA患者の両方を含むRCTを適格とした。bDMARD+csDMARDとcsDMARDを比較した試験では、2群(RF+対RF-、ACPA+対ACPA-)を比較した相対リスク(RR)を各群の有効性アウトカムについて算出した。続いて、相対リスク比(RRR)を、bDMARD群のRRと非bDMARD群のRRの比として計算した。プールされた効果は、変量効果メタアナリシスで得られた。

C 研究成果

28件の適格なRCTのデータを解析し、3つのサブグループ(csDMARD未治療患者を含む6例、csDMARD-IR患者14例、TNFi-IR患者3例を含む)に23件の研究を統合した。csDMARD未治療患者およびcsDMARD-IR患者では、血清陽性はbDMARDに対する良好な反応と関連していなかった: プールされた6ヵ月ACR20 RRRは、それぞれ1.02(0.88-1.18)および1.09(0.90-1.32)であった。他のアウトカムも群間で差は認められなかった。TNFi-IR患者では、3件の試験に基づき、6ヵ月ACR20 RRRは2.28(1.31-3.95)であり、血清陽性患者における有効性が良好であった。その他のアウトカムでは、群間に有意差はほとんど認められなかった。作用機序に基づく、有効性は、TNFi治療と非TNFi治療の両方、および個々のbDMARDについて、RF陽性患者とRF陰性患者の間で同等であった。

D 考察

bDMARDの効果は、患者集団、作用機序、または使用される個々の薬剤に関係なく、RF/ACPAを有する患者と持たない患者で一般に同等であると考察される。

E 結論

bDMARDの効果は、患者集団、作用機序、または使用される個々の薬剤に関係なく、RF/ACPAを有する患者と持たない患者で一般に同等である。

F 健康危険情報

該当なし

G 研究発表

Rheumatology (Oxford). 2024. PMID: 38366945

H 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
堀田信之	II CLINICAL QUESTION/SYSTEMATIC REVIEW	日本呼吸器学会肺炎診療ガイドライン2024作成委員会	成人肺炎診療ガイドライン2024	メディカルレビュー	東京	2024	81
堀田信之	2. CQ	一般社団法人日本結核・非結核性抗酸菌症学会	結核診療ガイドライン2024	南江堂	東京	2024	未定

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発 表 誌 名	巻号	ページ	出版年
Kaoru Takase-Minegishi, Stefan Böhringer, Jackie L Nam, et al.	The impact of autoantibodies on the efficacy of biological disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized controlled trials	Rheumatology (Oxford)	PMID: 38366945	PMID: 38366945	2024