

令和2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

研究代表者	針谷 正祥	東京女子医科大学 医学部 教授
研究分担者	伊藤 宣	京都大学・大学院医学研究科 特定教授
	井上 永介	昭和大学・統括研究推進センター 教授（員外）
	金子 祐子	慶應義塾大学・医学部 准教授
	川人 豊	京都府立医科大学・医学研究科 准教授
	岸本 暢将	杏林大学・医学部 准教授
	河野 正孝	京都府立医科大学・医学研究科 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・医学部 非常勤医師 臨床教授
	酒井 良子	東京女子医科大学・医学部 非常勤講師
	杉原 毅彦	国立大学法人東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科 非常勤講師
	鈴木 康夫	東海大学・医学部 特任教授
	瀬戸 洋平	東京女子医科大学・医学部 准教授
	田中 榮一	東京女子医科大学・医学部 准教授
	田中 真生	京都大学・大学院医学研究科 特定准教授
	中島亜矢子	三重大学・医学部附属病院 教授
	中野 和久	産業医科大学・医学部 講師
	中山 健夫	京都大学・大学院医学研究科 教授
	西田圭一郎	岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科 准教授
	平田信太郎	広島大学病院 准教授
	藤井 隆夫	和歌山県立医科大学・医学部 教授
	松下 功	金沢医科大学・医学部 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	京都大学・大学院医学研究科 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、専門施設（専門医が勤務もしくは日本リウマチ学会の教育認定施設）の受診状況別、及び都道府県別のRA治療薬処方実態を検討した。RA関連リンパ増殖性疾患分科会では①国内から報告された関節リウマチ（RA）治療中に発症するリンパ増殖性疾患（RA関連LPD）86例 ②JCR委員会で行われた『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-RA-LPD研究）』に登録された10,838例（うち解析対象9,815例）、③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のJCR施設で行った『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（LPD-WG study）』で収集された232例、を対象に、RA関連LPDの発症率、臨床病理学的特徴、経過と予後、LPD発症後のRA治療について検討した。RA診療ガイドライン分科会では、昨年度に引き続き、GRADE（Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation）法に基づき、関節リウマチ診療ガイドラインの推奨文、解説文、エビデンスプロファイルを作成した。また、作成された推奨から、薬物治療、非薬物治療・外科的治療のアルゴリズムを作成した。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。これらの成果を統合して、関節リウマチ診療ガイドライン2020を編集した。【結果】RA疫学研究分科会の解析では、2017年度に専門施設受診を一度もしなかった患者割合が全国の平均の10%以上高い県は12県、約25%であり、いずれも非大都市圏であった。生物学的製剤は専門施設のみ受診した例では一度も受診がなかった例より処方割合は高かった。RA関連リンパ増殖性疾患分科会の解析では、JCR-RA-LPD研究でリンパ腫の標準化罹患比（SIR）は5.99（4.30-7.68）で、高齢とMTX治療がLPDの有意な危険因子として抽出された。LPD-WG studyでは、病理学的にはびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）が多く41%を占めた。免疫不全と関連するEBV陽性皮膚粘膜潰瘍、やHodgkin様病変などの多形性LPDもみられた。生命予後については、5年生存率は自然退縮群91.5%、化学療法群67.2%で、再発例は19%みられ、2年以内が2/3をしめた。RA診療ガイドライン分科会では、55の推奨文を修正し、最終的な推奨の強さ・同意度を決定した。推奨を反映させた治療アルゴリズムを作成した。関節リウマチ診療ガイドライン改訂案は日本リウマチ学会で承認され、「関節リウマチ診療ガイドライン2020」が発行された。【考察】関節リウマチ診療ガイドライン2020の普及を通じて、わが国の関節リウマチ診療水準がさらに向上し、均てん化が進むことが期待される。

### 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. RA 疫学研究分科会: (1) 2017年4月から2018年3月までの間に、(2) RA 診断に関する ICD-10 コードを有し、(3) 16歳以上で、(4) RA 治療の疾患修飾性抗リウマチ薬(disease-modifying antirheumatic drugs、以下 DMARDs)を2処方月以上有した条件で定義した RA を National Database (JNDB)から抽出し、専門施設受診状況別診療実態、都道府県別診療実態、都道府県別専門施設受診状況別の診療実態を検討した。

2. RA 関連リンパ増殖性疾患分科会: 国内の RA 関連 LPD の2つの臨床研究と国内症例報告例を解析し、①LPD 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、②LPD 発症間に先行する徴候、検査異常、③LPD の臨床病理学的特徴、④LPD 発症後の経過、退縮率と生命予後、再発率と再発例の特徴、⑤LPD 退縮/寛解後の RA 治療の最適化、について検討した。

3. RA 診療ガイドライン分科会: 令和元年度に引き続き、GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)法に沿い、55の推奨を作成し、推奨の強さと同意度を決定した。推奨を反映させた治療アルゴリズムを作成した。

各分科会の研究結果を反映させた関節リウマチ診療ガイドラインの編集作業を実施した。

（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. RA 疫学研究分科会：専門施設受診が1度もない患者の割合は31.8%、専門施設のみ受診した患者の割合は51.9%であった。2017年度に専門施設を受診が1度もない患者割合が全国平均よりも10%以上高いのは12県（岩手、秋田、山形、茨城、富山、石川、福井、山梨、三重、島根、高知、佐賀）で4分の1の都道府県であった。東京、神奈川では専門施設を1度も受診しなかった割合が最も低かった。専門施設受診が1度も無い例と専門施設のみ受診した例での処方割合のみの比較では、MTXでは専門施設のみ受診と非専門施設のみ受診の差が少なかったのに対し、bDMARDsの処方割合は、非専門施設のみ受診患者では専門施設のみ受診の患者より少なかった。

2. RA 関連リンパ増殖性疾患分科会：JCR-RA-LPD studyにおける病理学的に診断されたリンパ腫の標準化罹患比（SIR）は5.99[4.30-7.68]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。LPD発症リスクを検討した結果、年齢MTX治療が有意な危険因子であった。3つの研究から、LPD患者の年齢は67-68歳（中央値）で女性が70-80%をしめた。RA罹病期間、MTX投与期間は6-7年と、罹病期間、MTX投与期間とも長かった。病理組織では、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）が最も多く、全体の40%以上を占め、次いで古典的Hodgkinリンパ腫（CHL）が多かった。LPD-WG studyにおいて、MTX投与例216例中、144例（66.7%）がMTX中止後、自然退縮（完全退縮、部分退縮）した。SR群の時間的経過を見ると、部分退縮を含め、93%がMTX中止後2週目に退縮が始まっていた。LPD-WG studyにおけ

る5年生存率は、78.2%と、比較的予後良好であった。臨床経過別にみると、化学療法が必要となった症例では予後不良であり、病理組織ではホジキンリンパ腫（CHL）の予後が不良であった。SR群のrelapse-free survival（無再発生存期間）は、2年目85.8%、5年目75.1%と再発率は低い。RA治療開始後再発に関わる因子を検討すると多変量解析では病理学的にCHLが唯一の再発因子であった。LPD退縮後の生物学的製剤治療1年目、2年目の継続率は、それぞれ67.8%、59.1%であった。

3. RA診療ガイドライン分科会：令和元年度に引き続き、55の推奨について検討し、外部評価後に、再度その強さ、エビデンスの確実性、同意度を決定した。推奨をもとに薬物治療、非薬物治療・外科的治療のアルゴリズムを作成した。推奨と治療のアルゴリズム及び解説文について日本リウマチ学会、日本小児リウマチ学会、日本整形外科学会、日本リハビリテーション学会にパブリックコメントを依頼し、寄せられたコメントに対して対応し、一部修正した。また、公益財団法人日本医療評価機構EBM普及推進事業（Minds 1）によるAppraisal of Guidelines for Research & Evaluation（AGREE）IIの公開前評価を受けて、対応した。

4. 関節リウマチ診療ガイドラインの編集：各分科会の研究成果を反映させた関節リウマチ診療ガイドラインの編集を、研究代表者と川人豊分科会長が中心となって進め、各章の原稿の確認・校正を実施した。関節リウマチ診療ガイドライン改訂案を日本リウマチ学会に提出し、同学会理事会で承認され、「関節リウマチ診療ガイドライン2020」が診断と治療社から発行された。

#### D. 考察

各分科会における研究は順調に進み、年度内に所定の成果を挙げることが出来た。RA 疫学研究分科会で実施した National Database (JNDB) を用いた RA の診療実態解析結果の詳細は、英文論文として発表され、その概要は関節リウマチ診療ガイドライン 2020 に掲載された。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 関連リンパ増殖性疾患分科会で実施した RA 患者における LPD の疫学研究の成果も英文論文として発表され、その概要は関節リウマチ診療ガイドライン 2020 に掲載された。これらの研究成果は、日本血液学会、日本病理学会と日本リウマチ学会が合同で作成中の診療の手引きに反映される予定である。

RA 診療ガイドライン分科会で作成した治療アルゴリズムは海外のガイドラインとの整合性をとりつつ、日本の診療環境を反映した日本独自のアルゴリズムである。公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 普及推進事業(Minds)による Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation AGR EE) II の公開前評価において、23 項目中 15 項目は 6 点以上、6 項目は 5 点以上、2 項目が 4.75 と概ね高い評価が得られており、今回の改訂作業の質の高さが確認された。

#### E. 結論

本ガイドラインの普及を通じて、わが国の関節リウマチ診療水準の均てん化と、さらなる向上を目指す。本ガイドラインの記載に基づいて、モニタリング・監査を実施し、今後のガイドラインの改訂に反映させる取り組みが必要である。

#### 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) Nakajima A, Sakai R, Inoue E, Harigai M. Prevalence of patients with rheumatoid arthritis and age-stratified trends in clinical characteristics and treatment, based on the National Database of Health Insurance Claims and Specific Health Checkups of Japan. *Int J Rheum Dis.* 2020 Dec;23(12):1676-1684.

2) Nakajima A, Sakai R, Inoue E, Harigai M. Geographic variations in rheumatoid arthritis treatment in Japan: A nationwide retrospective study using the national database of health insurance claims and specific health checkups of Japan. *Mod Rheumatol.* 2021 Apr 15:1-9. doi: 10.1080/14397595.2021.1910615. Epub ahead of print.

3) Takada H, Kaneko Y, Nakano K, Tanaka M, Fujii T, Saito K, Sugimoto N, Sasaki S, Saito S, Saito R, Kuramoto N, Harigai M, Suzuki Y. Clinicopathological characteristics of lymphoproliferative disorders in 232 patients with rheumatoid arthritis in Japan: A retrospective, multicenter, descriptive study. *Mod Rheumatol.* 2021 Apr 6:1-9. doi: 10.1080/14397595.2021.1899570. Epub ahead of print.

- 4) Kuramoto N, Saito S, Fujii T, Kaneko Y, Saito R, Tanaka M, Takada H, Nakano K, Saito K, Sugimoto N, Sasaki S, Harigai M, Suzuki Y. Characteristics of rheumatoid arthritis with immunodeficiency-associated lymphoproliferative disorders to regress spontaneously by the withdrawal of methotrexate and their clinical course: A retrospective, multicenter, case-control study. *Mod Rheumatol.* 2021 Mar 8:1-16. doi: 10.1080/14397595.2021.1879362. Epub ahead of print.
- 5) Saito R, Tanaka M, Ito H, Kuramoto N, Fujii T, Saito S, Kaneko Y, Nakano K, Saito K, Takada H, Sugimoto N, Sasaki S, Harigai M, Suzuki Y. Overall survival and post-spontaneous regression relapse-free survival of patients with lymphoproliferative disorders associated with rheumatoid arthritis: a multi-center retrospective cohort study. *Mod Rheumatol.* 2021 Feb 15:1-16. doi:10.1080/14397595.2020.1866837. Epub ahead of print.
- 6) Nakano K, Tanaka Y, Saito K, Kaneko Y, Saito S, Tanaka M, Saito R, Fujii T, Kuramoto N, Sugimoto N, Takada H, Harigai M, Sasaki S, Suzuki Y. Treatment of rheumatoid arthritis after regression of lymphoproliferative disorders in patients treated with methotrexate: a retrospective, multi-center descriptive study. *Mod Rheumatol.* 2020 Dec 7:1-14. doi: 10.1080/14397595.2020.1847775. Epub ahead of print.
- 7) Honda S, Sakai R, Inoue E, Majima M, Konda N, Takada H, Kihara M, Yajima N, Nanki T, Yamamoto K, Takeuchi T, Harigai M. Association of methotrexate use and lymphoproliferative disorder in patients with rheumatoid arthritis: Results from a Japanese multi-institutional retrospective study. *Mod Rheumatol.* 2021 Mar 1:1-14. doi: 10.1080/14397595.2020.1869370. Epub ahead of print.
- 8) Sugihara T, Kawahito Y, Morinobu A, Kaneko Y, Seto Y, Kojima T, Ito H, Kohno M, Nakayama T, Sobue Y, Nishida K, Matsushita I, Murashima A, Mori M, Tanaka E, Hirata S, Kishimoto M, Yamanaka H, Kojima M, Harigai M. Systematic review for the treatment of older rheumatoid arthritis patients informing the 2020 update of the Japan college of rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2021 Apr 14:1-22. doi:10.1080/14397595.2021.1912922. Epub ahead of print.
- 9) Kojima M, Hasegawa M, Hirata S, Ito H, Kaneko Y, Kishimoto M, Kohno M, Kojima T, Matsushita I, Mori M, Morinobu A, Murashima A, Nishida K, Seto Y, Sobue Y, Sugihara T, Tanaka E, Nakayama T, Kawahito Y, Harigai M. Patients' perspectives of rheumatoid arthritis treatment: a questionnaire survey for the 2020 update of the Japan college of rheumatology clinical practice guidelines. *Mod Rheumatol.* 2021 Apr 15:1-15. doi: 10.1080/14397595.2021.1913276. Epub ahead of print.
- 10) Tanaka E, Kawahito Y, Kohno M, Hirata S, Kishimoto M, Kaneko Y, Tamai H, Seto Y, Morinobu A, Sugihara T, Murashima A, Kojima M, Mori M, Ito H, Kojima T, Sobue Y, Nishida

K, Matsushita I, Nakayama T, Yamanaka H, Harigai M. Systematic review and meta-analysis of biosimilar for the treatment of rheumatoid arthritis informing the 2020 update of the Japan College of Rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2021 Apr 6:1-13. doi: 10.1080/14397595.2021.1899591. Epub ahead of print.

11) Sobue Y, Kojima T, Ito H, Nishida K, Matsushita I, Kaneko Y, Kishimoto M, Kohno M, Sugihara T, Seto Y, Tanaka E, Nakayama T, Hirata S, Murashima A, Morinobu A, Mori M, Kojima M, Kawahito Y, Harigai M. Does exercise therapy improve patient-reported outcomes in rheumatoid arthritis? A systematic review and meta-analysis for the update of the 2020 JCR guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2021 Feb 22:1-14. doi:10.1080/14397595.2021.1886653. Epub ahead of print.

12) Sobue Y, Kojima M, Kojima T, Ito H, Nishida K, Matsushita I, Hirata S, Kaneko Y, Kishimoto M, Kohno M, Murashima A, Morinobu A, Mori M, Nakayama T, Sugihara T, Seto Y, Tanaka E, Hasegawa M, Kawahito Y, Harigai M. Patient satisfaction with total joint replacement surgery for rheumatoid arthritis: a questionnaire survey for the 2020 update of the Japan college of rheumatology clinical practice guidelines. *Mod Rheumatol.* 2021 Mar 16:1-6. doi:10.1080/14397595.2021.1892258. Epub ahead of print.

13) Ito H, Murata K, Sobue Y, Kojima T, Nishida K, Matsushita I, Kawahito Y, Kojima M, Hirata S, Kaneko Y, Kishimoto M, Kohno M, Mori M, Morinobu A, Murashima A, Seto Y, Sugihara T, Tanaka E, Nakayama T, Harigai M. Comprehensive risk analysis of postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis for the 2020 update of the Japan college of rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2021 Apr 15:1-25. doi: 10.1080/14397595.2021.1913824. Epub ahead of print.

## 2. 学会発表

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