

(山本委員提出資料)

わが国のリウマチ診療が世界のレベルに比較して低い点について

1. 現在、関節リウマチ治療の第1選択薬と世界的に認められているメトトレキサートが米国の承認(1987年)から遅れること12年でわが国でも承認されたが、承認薬用量上限が8mg/Wとなっている。

米国のリウマチ専門医は、通常7.5mg/Wから処方開始し、効果がなければ速やかに15mg/W程度に増量し、最大25mg/Wで効果がない場合に無効と判断する。日本人患者の体重等を考慮しても使用量は著しく制限されていると考えられる。

2. 同様のことがスルファサラゾピリジンにも言える。わが国での承認用量は最大1g/dayであるが、欧米では3g/day位まで使用することがある。このような低用量によりエスケープ現象(薬が一旦効いていても効かなくなる)が起こりやすいと考えられている。

3. わが国で開発された抗リウマチ薬が幾つかあるが、これらは開発時を除いて二重盲検比較試験などエビデンスレベルの高い試験が行われておらず、またほとんどがわが国のみの承認であり、これらを用いたリウマチ治療とグローバルな治療を比較することができない。

4. 世界的には生物学的製剤を如何に使用していくかが当面の関節リウマチ治療の新しい方向性の1つであるが、わが国ではそれらを認可するスピードが極端に遅く、また新しい生物学的製剤を開発する動きもわずかしかない。欧米では抗TNF- α 療法だけでなく、抗IL-12、抗IL-15、抗IL-18などの抗サイトカイン療法の治験が進行中で、細胞表面分子を標的としたCTLA4-Igや細胞内シグナル伝達分子を標的とした分子標的療法なども次々に治験に入っている。わが国発のものは抗IL-6R抗体のみである。リウマチ領域に限らないが、米国のFDAでは既に20以上のモノクローナル抗体が認可されている。関節リウマチ患者の直面していることは、時とともに骨・軟骨などの非可逆的な関節破壊が進むことであり、現在罹患している1人ひとりの患者にとっては適切な治療薬が10年後に認可されても意味がない。拙速に認可する必要はないが、世界の速度に比べてあまりにも遅いことは、我が国の患者の重大な不利益につながる。

5. 早期診断と早期治療の必要性が提唱されているが、数年前から診断に極めて重要であると認められている抗CCP抗体測定やMRIによる関節滑膜画像が保険診療で認められていない。

(山本一彦)

(宮坂委員提出資料)

リウマチ治療において世界水準と比して診療レベルが低いという理由

(文責：宮坂信之)

1. 我が国においても生物学的製剤が新たな治療薬として導入され始めたが、生物学的製剤の重篤な有害事象として知られる感染症、特に結核の発症予防が未だ十分に行われていない。特にインフリキシマブに関しては、我が国における「使用ガイドライン」が策定されたにもかかわらず、ツベルクリン反応の実施、胸部 X 線写真の専門家による読影などが十分に遵守されていないために、未だ完全には結核の発症を阻止することができない。
2. 生物学的製剤の有害事象を長期間にわたってフォローする Post-Marketing Surveillance (PMS) のシステムが十分に整備をされておらず、RA 患者データベースも存在しない。現在は市販後全例調査において、生物学的製剤投与開始後 24 週までについて有害事象をフォローすることになっているが、これでは悪性リンパ腫などの有害事象の発生をチェックすることは不可能である。なお、これについては、厚生労働研究費補助金による免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業の一環として、「関節リウマチ治療による新規生物製剤の治療方針の作成及びその検証に関する研究」(主任研究者：宮坂信之)において、オンライン登録が可能な生物学的製剤使用 RA 患者登録システム [Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients on Biologics for Long-term Safety; REAL] を立ち上げて対策を講じつつあるが、国家的施策として RA 患者データベースを構築しようとするものではない。
3. 我が国では、診療科としてのリウマチ科の標榜は自由であり、専門医の資格取得は必須ではない。
4. すでに欧米では first-line DMARD とされているメトトレキサート (MTX) は、我が国では添付文書上、第一選択薬剤としては使用できない。
5. 我が国での MTX の保険診療上での最大投与可能量は 8 mg/週に過ぎないが、欧米では必要に応じて 25 mg/週まで使用が可能である。さらに、我が国で 8 mg/週を超えて使用する症例は内科系リウマチ専門医では 25% 前後はあるものと推測されているが、現状では、万が一 MTX によって重篤な有害事象が発生した場合には、主治医及び当該の診療施設がその責任を問われることになる。これに対して、整形外科系のリウマチ専門医の平均 MTX 使用量は 4 mg/週弱と報告されており (日本リウマチ学会における川合眞一医師の

調査結果)、その主たる理由は日和見感染症及び間質性肺炎などの重篤な有害事象に対する懸念である。しかし、日本人リウマチ患者においても、臨床上、4mg/週以下でMTXの有効性がみられることは少ない。

6. 我が国で現在、保険診療上使用できる生物学的製剤は2005年3月現在でわずか1剤(インフリキシマブ;レミケード®)しかなく、二番目の生物学的製剤(エタネルセプト;エンブレル®)が2005年4月からようやく使用可能となった(多くの医療機関では5月末から)。これに対して、欧米では上記2剤に加えてアダリムマブ(ヒューミラ®)、アナキンラ(キネレット®)の合計4剤がすでに使用可能である。さらに近日中にCTLA4-Ig(アバタセプト)、抗CD20モノクローナル抗体(リツキシマブ)などが承認される可能性が高い。このため、リウマチにおける骨破壊進行を阻止でき、しかも寛解導入可能な治療法の選択肢が欧米の方がはるかに多い。
7. さらに上記の生物学的製剤の承認に関しては、我が国ではインフリキシマブが約6年、エタネルセプトで約7年と大幅に遅れており、この点も我が国のリウマチ診療レベルを低める原因となっている。

注：日本リウマチ財団登録医の資格（抜粋）：

第3条；登録医の登録は、関節リウマチ及びその類縁疾患並びに膠原病について知識及び経験を有し、現在に至るまで引き続き5年以上リウマチ診療に従事している臨床医であって、直近の5年間において次の各号の要件を満たすものについて行う。

- (1) リウマチ診療患者名簿40名(アメリカリウマチ学会1958年関節リウマチ診断基準によるデフィニット以上の関節リウマチ又は同1987年関節リウマチ分類基準を満たす関節リウマチ3例以上を含む。)を有すること。
- (2) 前号のリウマチ診療患者名簿のうち20名(前号に規定する関節リウマチ3例以上を含む。)について診療記録(関節リウマチについては、ステージ及びクラスを記載する。)の記載を有すること。
- (3) 財団が主催し、又は認定する教育研修会(以下単に「教育研修会」という。)に出席し、20単位以上を取得した証明書を有すること。

(戸山委員提出資料)

厚労省RA対策検討会

- ・日本のRA対策が世界水準と比べて問題となる分野について
- 1) RA基礎研究は世界水準にあると思えるが、創薬などの治療へと進むものがない。
 - より企業・行政・大学が一体となって取り組むシステムの構築、推進が必要
 - 国が創薬に通じる基礎研究で素晴らしい業績を挙げている研究施設に対して、積極的に資金援助や企業との共同構築をバックアップするシステム作り。
 - IL-6の開発およびその後の臨床応用への経過を検討し、今後に役立てる。
- 2) 我が国での治験は、海外に比べて多数例を集めて短期間に一気にやるのが、国民性の問題等もあるためか困難なことが多い。齧歯類での試験結果から直ちにヒトに向かえる海外治験を日本に同じように導入するのは、倫理面、国民性からも難しい？
 - このため、治験用の霊長類施設（サル）を国が構築し、ここを臨床試験第1相と同様に判断して進めることはどうか？
- 3) 全国規模のRA疫学調査を実施すべき。
- 4) 我が国のRA患者のQOL, ADL障害程度を具体的に数値として調査すべき。
- 5) 海外からの新薬の導入、承認が極めて遅い。
 - 癌対策での海外承認新薬の保険外早期使用と同じように、RA治療薬にも対応すべき。
- 6) RA治療薬および人工関節などの外科的治療の効果が実際どうであるか、全国に幾つかの基幹施設を設けて（国立相模原等、1～5カ所程度か？。1カ所でも可。）ネットワークを構築し収集分析を徹底する
- 7) 新薬使用後の市販後調査の徹底と構築
- 8) RA患者の平均寿命は？ 死亡例の詳細な分析が必要。
 - 以前と比べ延命しているのか。
- 9) RA患者早期発見の具体的プログラムの構築と実施計画案の作成
- 10) 現在言われているRA患者数70万人とした場合、我が国ではどのくらいの専門医が必要なのか？ 適したRA専門医数の割り出し、育成と診療システムの構築

以上、気付いた点を箇条書きにしましたので、ご報告致します。

慶応義塾大学整形外科

戸山芳昭

(西岡委員提出資料)

日本におけるリウマチ診療

日本のリウマチ治療が「世界的水準」から遅れ、日本のリウマチ医療が一定のレベルに達していないといは考えません。現在、アジア太平洋リウマチ会議連盟会長及び、国際リウマチ連盟会議の理事である私は、発展途上国、リウマチ治療の先進国を含めた諸外国の実情を見ると、日本は、リウマチ治療の最も進んだ国のひとつです。リウマチ治療システム、リウマチ医療のネットワーク構築、リウマチ財団を中心とする第一線のかかりつけへのリウマチ性疾患へのCME プログラムは世界に例を見ないものであります。厚労省を中心とする行政レベルからのリウマチ性疾患に対する研究助成を含めて、日本におけるリウマチ対策は WHO を始め世界から高く評価されております。唯一の問題は欧米で使用されている抗リウマチ剤の許認可がかなり遅れていることと、臨床研究が十分に機能していないことですが、これらは別の次元の問題です。

聖マリアンナ医科大学

難病治療研究センター

西岡久寿樹

(山中委員提出資料)

青森県におけるリウマチ対策の現状と課題

青森県健康福祉部 山中朋子

1. 現状

(1) 関節リウマチ患者等の把握

全県的な患者調査を行っていないため、関節リウマチ患者の数は不明。受療動向からは、特に外来において、筋骨格系および結合織の疾患は高齢化を反映して、循環器系の疾患について多い。

- * 悪性関節リウマチは、特定疾患治療研究事業の対象疾患であり、若年性関節リウマチは、小児特定疾患治療研究事業の対象疾患であるので、新規の公費負担申請数とその年の患者発生数とほぼ一致していると考えられる。

(2) 医療提供体制

1) 青森県保健医療計画（平成 16 年度作成）によると、平成 15 年度青森県医療機能調査では

①病院における各種診療の実施状況(103 病院)

リウマチ専門医療を行う病院・・・13 病院 (12.6%)

リウマチ専門医療が提供できない二次医療圏・・・1 医療圏

人工関節置換術(股)ができる病院・・・23 病院(22.3%)

人工関節置換術(指)ができる病院・・・4 病院(3.9%)

②特殊・専門外来の実施状況(103 病院および 898 診療所)

リウマチ・・・13 病院、53 診療所

* 膠原病・・・6 病院、19 診療所

アレルギー・・・9 病院、55 診療所、

小児アレルギー・・・10 病院、32 診療所

2) マンパワー

①リウマチ学会によると

2003 年現在 リウマチ専門医・・・13 名
指導医・・・3 名

②リウマチ財団によると

2004 年 8 月 31 日現在 リウマチ登録医の所在する医療機関・・・10 病院
5 診療所

(3) 対策

1) 難病（特定疾患）対策としての位置づけ

県保健医療計画に、難病対策として、治療研究事業の継続、診断・治療水準の向上、患者・家族への支援の充実、相談体制の充実、在宅療養の環境整備を掲げている。具体的な事業としては、

- ・ 医療費公費負担(特定疾患治療研究、小児慢性特定疾患治療研究事業)
- ・ 保健所における相談のほか、在宅患者への訪問相談、患者等への機能訓練教室開催
- ・ 患者会の育成、交流会の開催
- ・ 難病相談支援センター整備

- ・ 難病患者等居宅生活支援事業の実施(67市町村中 21市町村が実施)

2) 福祉施策として

身体障害者福祉法、老人福祉法、介護保険法によるサービスの提供のほかこれらの法の対象外の患者に対し難病患者居宅生活支援事業によりサービスが提供される。また、18歳未満の小児に対しては、児童福祉法により公費負担等のサービスが提供されている。

3) リハビリテーション提供体制

- ・ 青森県高齢者等地域リハビリテーション支援体制整備推進事業
- ・ 地域リハビリテーション調整者養成事業

2. 課題

1) 人口動態、疫学調査

リウマチ患者の数や重症度の把握をしていない。仮に、患者調査を行うにしても、診断基準(ガイドライン)がスタンダードとして浸透しているのか。

2) 医療提供体制

- ①地域格差が存在する。
- ②医療機関の診療の質が同じであるか。
- ③専門医等の不足と偏在がある。
- ④慢性期にあつては、適切な時期に必要な手術やリハビリテーション、福祉サービスが提供されているのか。(病病連携、病診連携、保健・医療・福祉連携)

3) 対策

- ①リウマチ対策は、難病対策の中で対応しているため、特定疾患の中では、悪性リウマチ、若年性リウマチは比較的少ない疾患であることから、きめ細かな対策がとられにくい。また、関節リウマチは、対象外である。
- ②相談事業では、リウマチの専門医を招いての医療相談は、厚生労働科学研究(研究統括者：横浜市立大学医学部横田教授)で平成12、13年に「小児膠原病相談会」として全国各地で開催された(青森県では青森市と八戸市)が、以後の開催はない。主として、相談担当は保健師(リウマチアレルギー相談員研修修了者2名は県保健所保健師)であり、医療と福祉等の調整役を担っている。市町村においては、乳幼児健診、身体障害者の手続きの機会等がかかわりがあるものの、相談体制は確立していない。
- ③在宅での療養では、QOL向上のため、適切なリハビリテーションや、住宅の改修等が必要となるが、理学療法士等の不足により、訪問リハビリのサービスの提供が不十分である。

3. 今後の方向性

1) 情報提供、啓発活動

①住民、患者(家族)

- ・ リウマチ相談員やかかりつけ医を活用し、住民に正しいリウマチの知識の普及啓発が必要。

②患者会活動

- ・ 保健所等（行政）は、患者会活動の情報収集に努め、必要としている患者等に情報提供を行うなどの調整役が求められる。

3) 医療提供体制

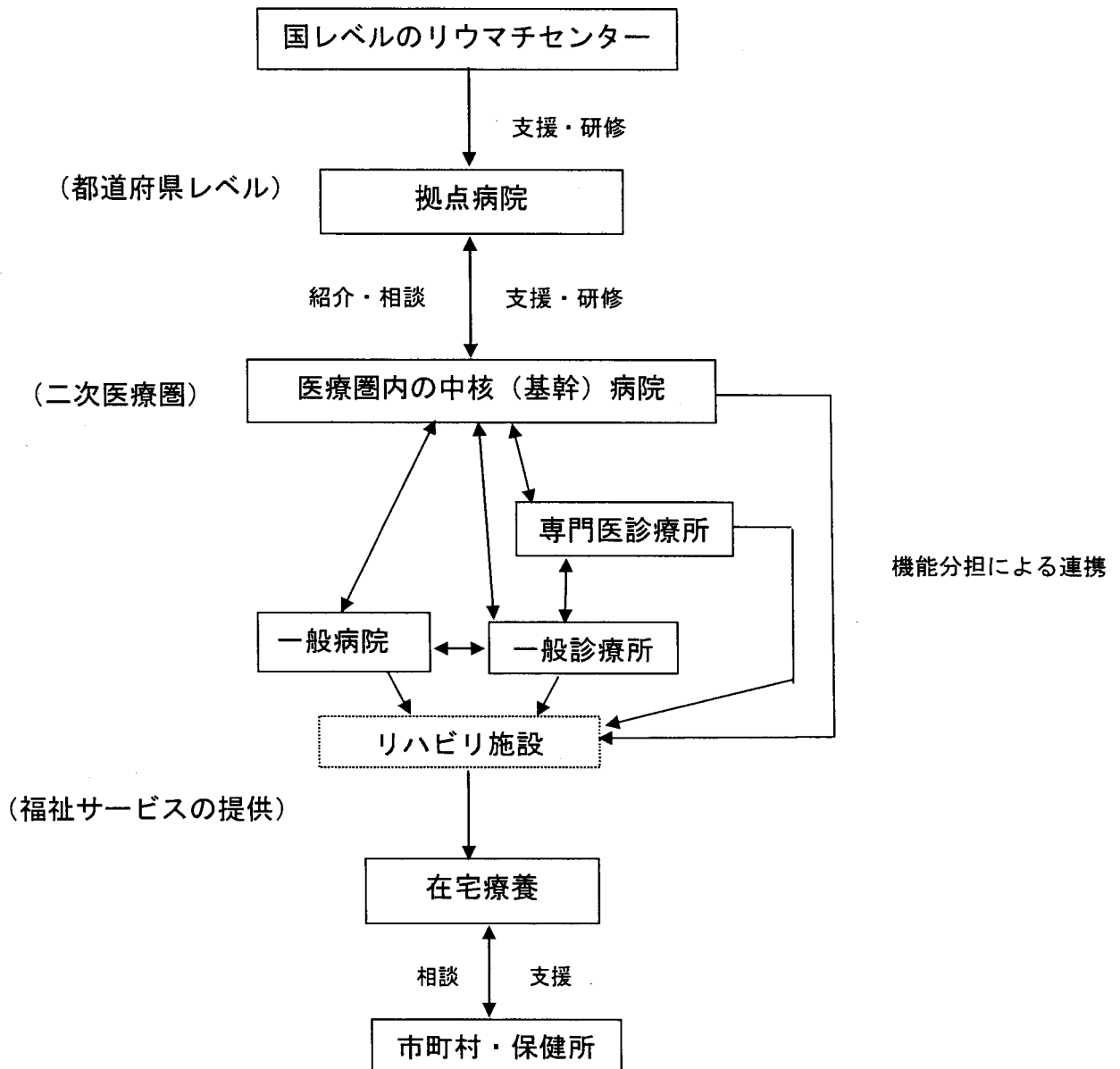
医療提供の効率化の観点から、医療機関の機能分担の推進が必要。

① 拠点病院の設置（都道府県に1箇所）

- ・ 整形外科、内科、リハビリテーション科等による重症例や難治例等へチーム医療が提供できる
- ・ 専門医、指導医を配置し、リウマチ医療に関わる医師等への研修機能を持つ。（リウマチ医療の標準化の推進）
- ・ 小児リウマチについては、ブロック単位での拠点化を目指す。

② 二次保健医療圏の中核病院

- ・ 拠点病院との連携のもと、専門外来等を設置し、診断・治療を行う。



(4) 相談体制

- ①保健所においては、専門医による医療相談などを主体とし、市町村においては、住民により身近な QOL 向上のための日常生活上の相談や福祉サービス等の相談の役割を担う。
- ②リウマチ相談員の養成研修会は、全国共通のプログラムにより、都道府県単位で開催し、養成後のフォローアップ研修や活用方策の検討を地域の実情に応じて、都道府県が計画的に行う。