

高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン改訂第3版 並びに追補版：COIのマネージメントを含めて



国立病院機構 米子医療センター 病院長
鳥取大学医学部ゲノム再生医学講座
再生医療学分野 特任教授
久留一郎

2023年2月11日 (土)

COI開示

鳥取大学 久留一郎

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などとして、

- | | |
|---------------|-----------------------|
| ① 顧問： | なし |
| ② 株保有・利益： | なし |
| ③ 特許使用料： | なし |
| ④ 講演料： | 三和化学、富士薬品、帝人ファーマ、持田製薬 |
| ⑤ 原稿料： | なし |
| ⑥ 受託研究・共同研究費： | 三和化学、富士薬品、持田製薬 |
| ⑦ 奨学寄付金： | 三和化学、富士薬品、帝人ファーマ、持田製薬 |
| ⑧ 寄付講座所属： | なし |
| ⑨ 贈答品などの報酬： | なし |

高尿酸血症・痛風の治療ガイドラインの発展

<p>2002年 7月</p>		<p>『高尿酸血症・痛風の 治療ガイドライン（第1版）』 発刊</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● 世界初の高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン ● 日本人のデータによるエビデンスを重視 ● 血清尿酸値に基づく治療方針明確化 ● 診療の質向上に貢献
<p>2010年 1月</p>		<p>『高尿酸血症・痛風の 治療ガイドライン（第2版）』 発刊</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● AGREE2を基本にエビデンス・推奨・コンセンサスを明記したガイドライン ● 血清尿酸値を2つの観点から検討 <ol style="list-style-type: none"> 1. 尿酸塩沈着症の原因としての高尿酸血症 2. 生活習慣病の病態におけるマーカーとしての高尿酸血症
<p>2018年 12月</p>		<p>『高尿酸血症・痛風の 治療ガイドライン（第3版）』 発刊</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Mindsのガイドライン作成法を基本にクリニカルクエスチョンに対してGRADE法に基づいて患者の価値観や希望並びに医療経済の観点からその推奨文を決めた。 ● 腎障害合併高尿酸血症への尿酸降下薬の投与を推奨し、臓器障害リスクとしての高尿酸血症の意義を明確化した。

我が国のガイドラインは無症候性高尿酸血症の治療に関する推奨文が海外のものと異なっている。

- ・ アロプリノールによる高尿酸血症治療はCKDの腎機能保持に有用

エビデンス1b

推奨度B

高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版

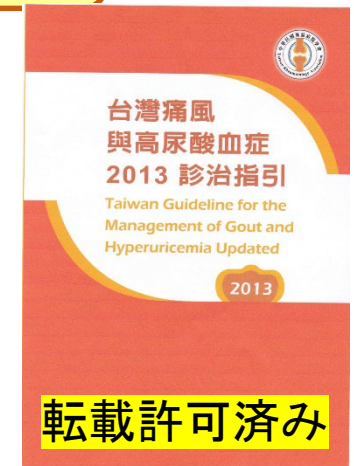
The European League Against Rheumatism

	Recommendation	Level of evidence	Grade of recommendation	Agreement mean
9.	At present, there is insufficient evidence to recommend treatment of	2b	D	9.8
10.				
11.	Patients with gout and/or hyperuricemia and cardiovascular risk factors should be undertak			

Level of evidence and grade of recommendation were according to the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence.¹⁷ Agreement relates to the entire statement and was voted on a scale from 1 to 10 (fully disagree to fully agree) by the 47 rheumatologists attending the Australian and New Zealand 3e national meeting (Melbourne 2012).

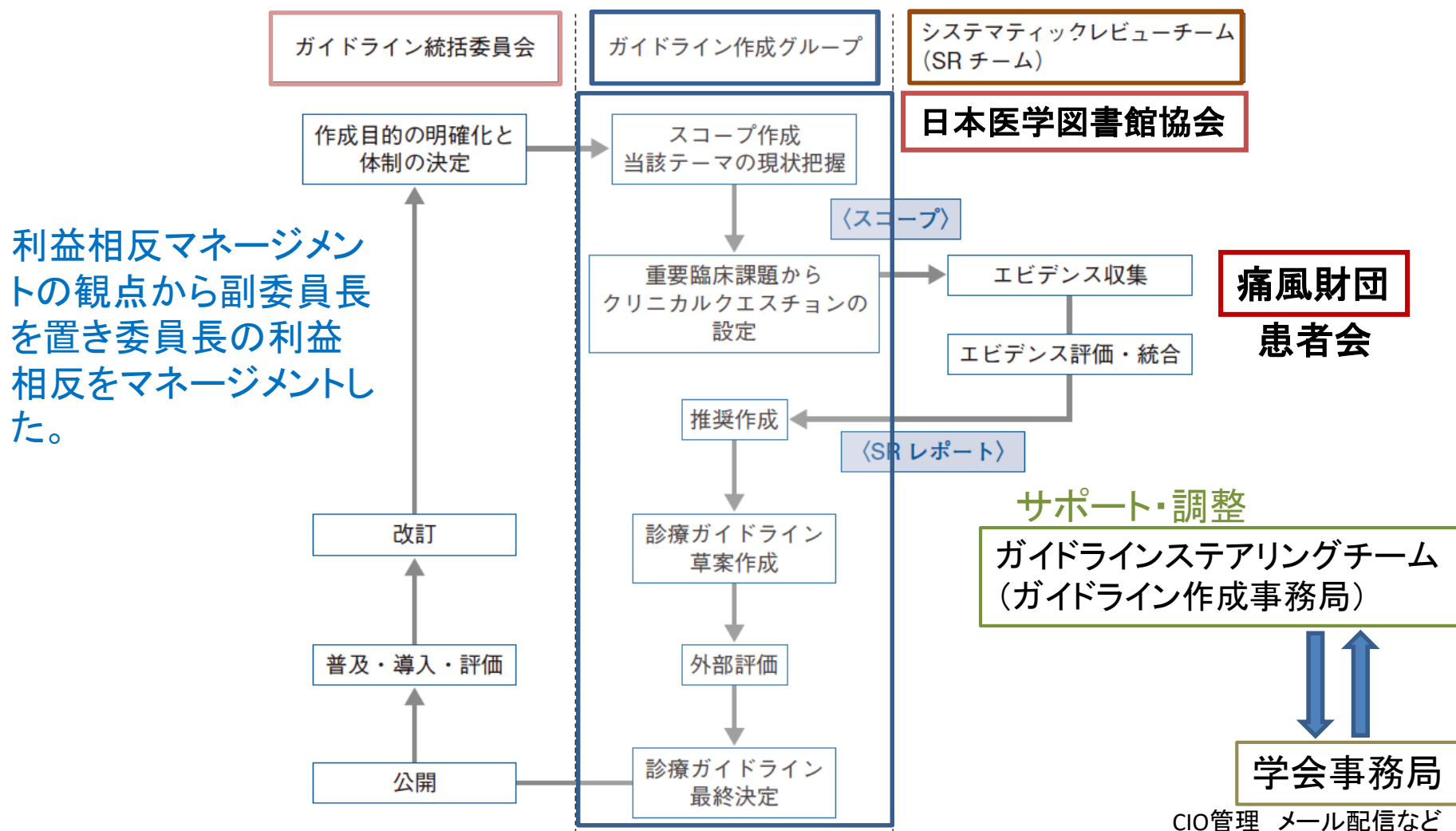
10)無症候性高尿酸血症の薬物治療は痛風や腎障害ならびに心血管イベント予防の目的で行うべきではない。

- 欧米及び日本を除いたアジアの国々では尿酸降下薬は痛風関節炎を発症した患者のみに保険診療が認められている。



「臓器障害予防の目的で無症候性高尿酸血症を治療すべきか？」
は重要な臨床課題である。

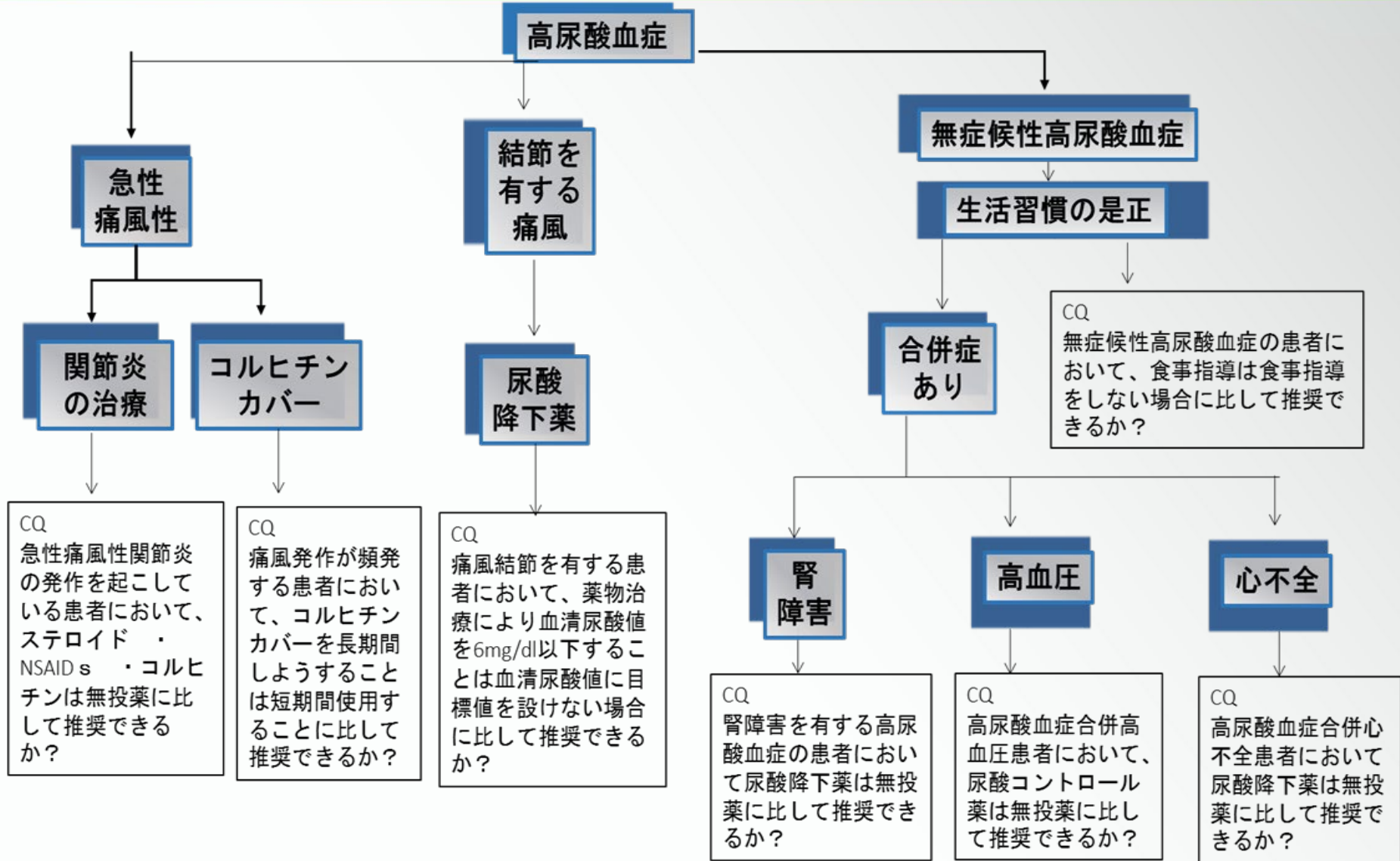
本ガイドラインの担当組織図



ガイドライン改訂におけるCQの決定

- 日本痛風核酸代謝学会の評議員に重要臨床課題としてのクリニカルクエスチョン(CQ)を公募し、155のCQが集まった(重複を含む)。
- ガイドライン作成グループの代表者がステアリンググループを結成して、絞り込みを行った。CQをPICOフォーマットのPICに従って重複を除外して分類すると、27個のPIC形式のCQが出来た。
- 27種類のPIC形式のクリニカルクエスチョンとそれぞれ複数個のアウトカム(O)の重要度をガイドライン作成委員により2回の投票を用いてデルファイ法で得点化し、PICならびにアウトカムの順位付けを行った。
- 重要なPICを7個選定し、残りのCQ候補に関しては、システマティックレビューは行わず、future research questionとしてガイドラインに記載することになった。

高尿酸血症・痛風診療の重要な臨床課題に関するアルゴリズム



クリニカルクエスチョンの順位

類_カテゴリ	P_Patients	I_Intervention	C_Comparisons	第2回採点 平均値
急性痛風①	急性痛風性関節炎の発作を起こしている患者	ステロイド NSAIDs コルヒチン	対照	7.964
腎⑧	腎障害を有する高尿酸血症患者	尿酸降下薬	対照	7.929
腎⑤	腎障害を有する高尿酸血症・痛風患者	新規XO阻害薬	対照	7.857
心血管⑦	高尿酸血症合併高血圧患者	尿酸降下薬	対照	7.536
結節③	痛風結節を有する患者	薬物治療により血清尿酸値を6mg/dl以下にする	対照	7.464
心血管①	高尿酸血症合併心不全患者	尿酸コントロール薬	対照	7.250
急性痛風⑥	痛風発作が頻発する患者	長期間コルヒチンカバー	短期間コルヒチンカバー	7.143
腎①	無症候性高尿酸血症の患者	XO阻害薬	対照	7.071
腎②	無症候性高尿酸血症の患者	XO阻害薬	尿酸排泄促進薬	7.036
急性痛風②	急性痛風性関節炎の発作を起こしている患者	コルヒチンカバー	対照	7.000
心血管⑨	高尿酸血症合併冠動脈疾患患者	尿酸降下薬	対照	6.929
高尿酸血症③	無症候性高尿酸血症の患者	食事	対照	6.897
高尿酸血症④	無症候性高尿酸血症の患者	尿酸コントロール薬	対照	6.793
急性痛風④	痛風発作を起こした患者	新規XO阻害薬	対照	6.750
高尿酸血症②	無症候性高尿酸血症の患者	運動療法	対照	6.724
腎⑥	無症候性高尿酸血症患者	新規XO阻害薬	対照	6.714
その他④	腫瘍崩壊症候群患者	尿酸降下薬	対照	6.552
急性痛風⑨	急性痛風性関節炎の発作を起こしている患者	ステロイド関節内投与	ステロイド内服 対照	6.464
心血管⑤	高尿酸血症患者のアルコール飲用する者	飲酒制限を指導する者	飲酒制限を指導しない者	6.464
腎④	無症候性高尿酸血症の患者	血清尿酸値7mg/dl以上で尿酸コントロール薬を投与された患者	血清尿酸値8mg/dl以上で尿酸コントロール薬を投与された患者	6.393
心血管③	プリン体リッチ食を飲食する高尿酸血症患者	プリン体制限を指導される患者	プリン体制限を指導されない患者	6.286
急性痛風③	痛風発作を起こしている患者	尿酸コントロール薬	対照	6.143
その他②	高尿酸血症患者(尿酸値7-7.9mg/dl)	尿酸降下薬	対照	6.138
結節②	痛風結節を有する患者	薬物治療	対照	6.071
急性痛風⑤	痛風発作を起こしている患者	新規XO阻害薬	アロプリノール	5.536
その他③	神経疾患を合併した痛風患者	XO阻害薬	対照	4.931
結節①	痛風結節を有する患者	結節摘出術	対照	4.607



アウトカムの順位

アウトカムの内容	採点
痛風性関節炎が改善する	8.14
腎機能低下の抑制	7.86
痛風性発作が予防される	7.86
痛風結節が改善する	7.62
尿酸値を低下させる	7.48
心血管イベント発症抑制	7.32
心血管死亡の減少	7.31
末期腎不全の抑制	7.21
痛風の抑制	7.1
心血管死亡の抑制	7
有害事象が増える	6.72
有害事象が増える	6.66
総死亡の減少	6.59
心血管病の抑制	6.55
有害事象の増加	6.54
脳血管疾患発症の抑制	6.46
腎機能が改善する	6.46
QOLが改善する。	6.45
NHAのグレードの低下、ADLの改善	6.41
有害事象が増える	6.41
死亡率の低下	6.38
有害事象が増える	6.34
痛風発作が増加する	6.31
心血管疾患発症を抑制	6.31
腎機能低下が抑制される	6.24
心機能(EFなど)が改善する	6.21
心不全入院が減る	6.21
尿路結石を抑制	6.21
腎機能低下の抑制	6.17
尿蛋白・アルブミンが低下する	6.14
血圧の低下	6.14
有害事象が増える	6.14
生命予後の改善	6.1
QOLを改善する	6.07
メタボリック症候群が抑制	6.03
急性期炎症反応物質が減少する	5.83
新規痛風発症増加	5.69
QOLが低下する	5.69
尿路結石が生じる	5.62
急性期炎症反応物質が減少する	5.52
頸動脈プラークの増加速度の低下	5.5
(心筋虚血のある症例で)運動耐容能改善	5.36
尿路結石が増える	5.31
医療費の増加	5.28
不整脈(含心房細動)の発症の低下	5.25
薬の使用量が減る	5.24
服薬コンプライアンスの低下	5.24
服薬コンプライアンスの低下	5.18
服薬コンプライアンスの低下	4.83
服薬コンプライアンスの低下	4.72

選別された7つのクリニカルクエスチョン

重要臨床課題1	急性痛風性関節炎の発作を起こしている患者にステロイド・NSAIDs・コルヒチンは無投薬に比較して無投薬に比較して推奨されるか？
CQのアウトカム	痛風性関節炎の改善(益)、急性炎症反応物質の減少(益)、有害事象の増加(害)
重要臨床課題2	腎障害を有する高尿酸血症の患者に尿酸降下薬の投与は無投薬に比較して推奨されるか？
CQのアウトカム	腎機能低下の抑制(益)、末期腎不全の抑制(益)、有害事象の増加(害)
重要臨床課題3	高尿酸血症合併高血圧患者に尿酸降下薬の投与は無投薬に比較して推奨されるか？
CQのアウトカム	CQ1心血管イベント発症抑制(益)、心血管死亡の抑制(益)、有害事象の増加(害)
重要臨床課題4	痛風結節を有する患者の血清尿酸値を薬物治療により6mg/dl以下にすることは目標値を設定しないよりも推奨されるか？
CQのアウトカム	痛風結節が改善する(益)、腎機能低下が抑制される(益)、痛風発作が増加する(害)
重要臨床課題5	高尿酸血症合併心不全患者に尿酸降下薬の投与は無投薬に比較して推奨されるか？
CQのアウトカム	心血管死亡の減少(益)、総死亡の減少(益)、有害事象の増加(害)
重要臨床課題6	痛風発作が頻発する患者に長期間コルヒチンカバーを行うことは短期間コルヒチンカバーを行うよりも推奨されるか？
CQのアウトカム	痛風発作が予防される(益)、QOLが改善する(益)、有害事象が増加する(害)
重要臨床課題7	無症候性高尿酸血症の患者に対して食事療法を指導することはしないよりも推奨されるか？
CQのアウトカム	尿酸値が低下する(益)、痛風の抑制(益)、新規痛風発症が増加する(害)

システムティックレビューとは？

それぞれのCQごとのアウトカムに関しての文献を網羅的・系統的に検索する。



クリニカルクエスチョン(CQ)はPICO形式で作成されている

スコープで取り上げた重症臨床課題(Key Clinical Issue)

腎障害を有する高尿酸血症の患者に尿酸降下薬の投与は非投薬に比較して推奨されるか？ PIC平均値 7.929 第二位

CQの構成要素

P(Patients, Problem, Population)

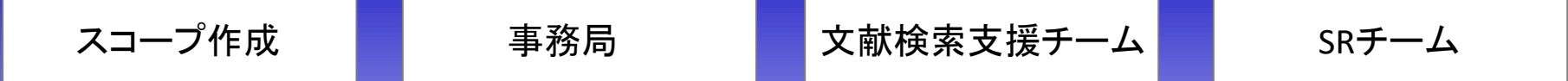
性別	(指定なし・男性・女性)
年齢	(指定なし・男性・女性)
疾患・病態	腎障害を有する高尿酸血症の患者
地理的要素	
その他	

I(Interventions)/ C(Comparisons, Controls, Comparators)

・尿酸降下薬 / ・対照 非投薬

◆O(Outcomes)のリスト (アウトカム(O)は、医療介入によってどのような結果を検討するかを意味する。)

	Outcomeの内容	益か害か	重要度	採用可否
O ₁	腎機能低下の抑制	(益・害)	<u>7.86</u> 点	可
O ₂	末期腎不全の抑制	(益・害)	<u>7.21</u> 点	可
O ₃	有害事象が増える	(益・害)	<u>6.34</u> 点	可



スコープ作成
CQの確定
キーワード
代表文献



事務局

キーワード
代表文献



文献検索支援チーム

日本医学図書館協会

検索実施



SRチーム

1次スクリーニング

SRチーム4人が独立して文献リストの論題・抄録・索引語から必要文献を選択する。さらにキーワードの追加ならびに検索式の変更が必要な場合は再度、文献検索を追加する。採用非採用が一致しないところは、SR担当者がディスカッションをして決める

スクリーニング
報告



文献検索、文献査読の独立性と透明性を担保している



2次スクリーニング

SRチームをアウトカムの益2つ担当の二人と害1つ担当の二人に分ける。それぞれ二人一組で、同じ組の二人が別々に1次スクリーニングで選択した文献の本文を読み、アウトカム毎に参考文献を取捨選択する(文献はスコープならびにSR担当者が文献を集める)。

メタ解析
定量的SR



スクリーニング
報告



エビデンス総体の評価
SRLレポート作成



CQとその推奨文

CQ 2 : 腎障害を有する高尿酸血症の患者に対して、尿酸降下薬は非投薬に比して推奨できるか？

— 文献検索フローチャート —

NGC NICE PubMed Cochrane 医中誌 EMBASE WHO PsycINFO
1966~2017年 CINAHL Others

キーワード 高尿酸血症、痛風、
蛋白尿/アルブミン尿(尿蛋白/尿アルブミン)
腎障害、腎機能低下、腎不全、慢性腎臓病、
末期腎不全、尿酸降下薬、尿酸排泄促進薬、
尿酸生成抑制薬、尿酸産生抑制薬、
キサンチンオキシダーゼ阻害薬

日本医学
図書館協会

Total records identified through
Database searching (n=576)

Additional records identified
through other sources (n=0)

Records screened (1st screening)
(n=576)

Records excluded
(n=576)

Full-text articles assessed for
eligibility (2nd screening) (n=49)

Full-text articles excluded,
with reasons (n=576)

SR担当者によるメタアナリシス

Studies included in qualitative
synthesis (n=16)

Studies included in quantitative
synthesis (meta-analysis) (n=10)

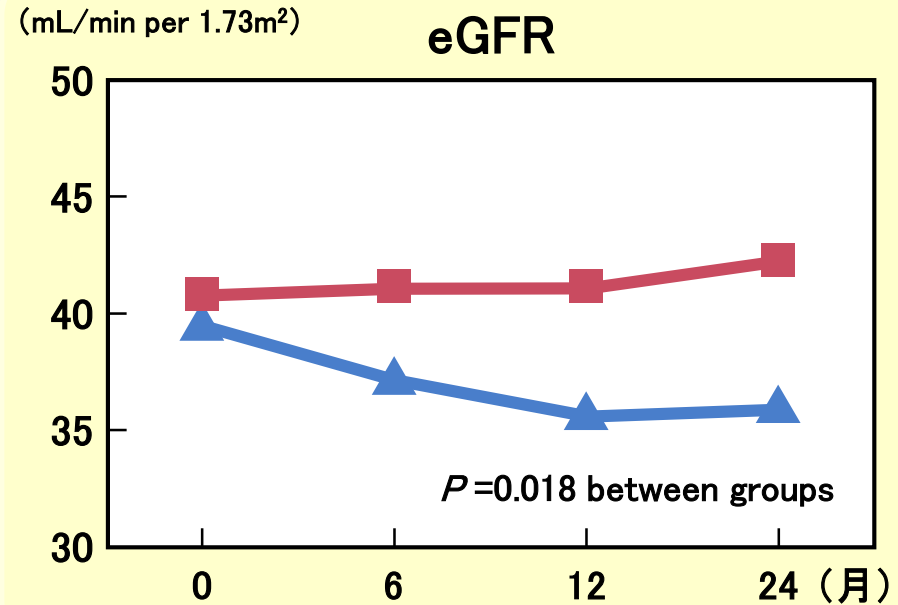
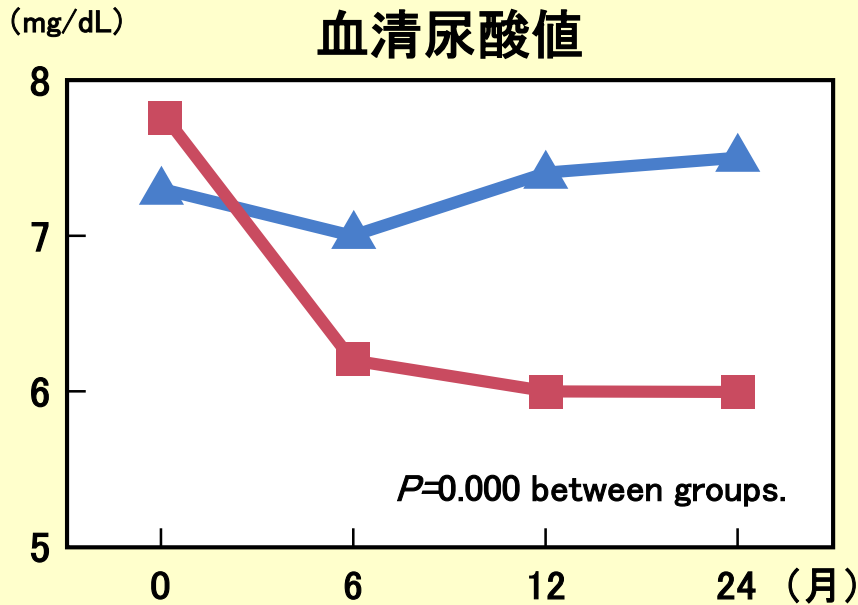
SR
チーム

血清尿酸値低下によりCKDの進展が抑制される

介入研究

■ アロプリノール群 (n=57) ▲ 通常治療群 (n=56)

CKD患者に対する介入研究



対象と方法: GFRが60 ml/min per 1.73m²未満のCKD患者113名を対象にアリプリノール100mg/日投与群、通常治療群に分け平均23.4±7.8ヶ月腎機能の変化/心血管イベントの発症を比較検討した

Goicoechea M et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Jun 10. [Epub ahead of print]

高尿酸血症は腎障害の
危険因子である

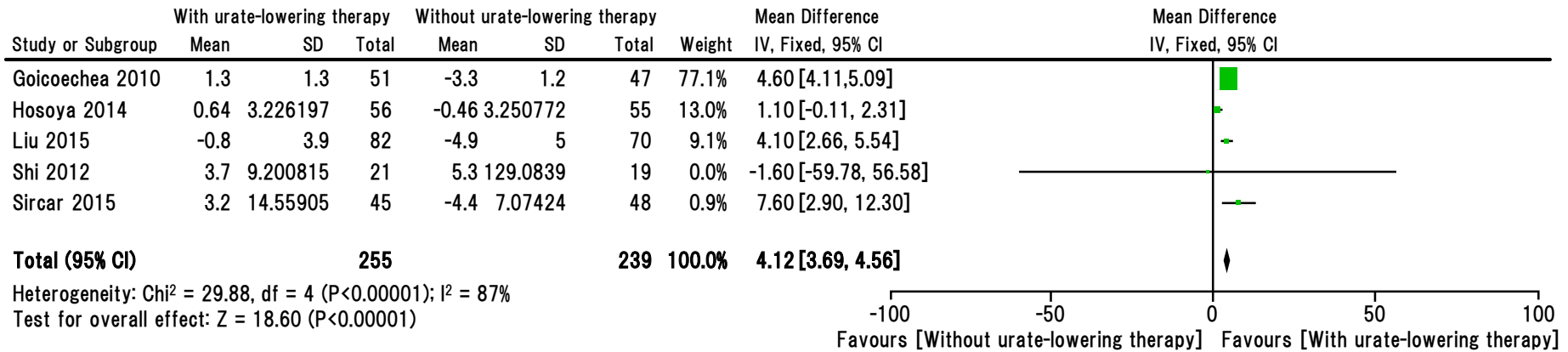


血清尿酸値は6mg/dL以下に保つ重要性

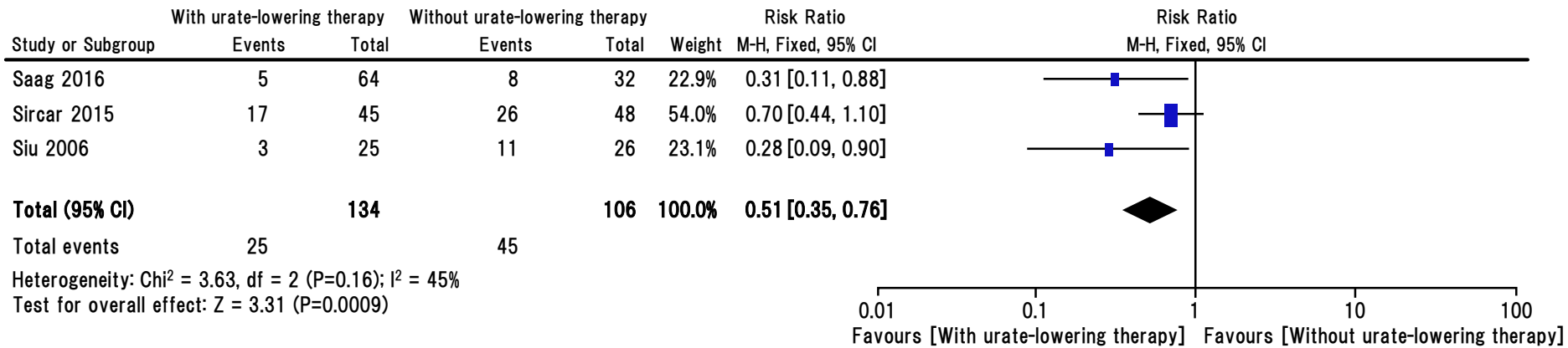
CQ 2 : 腎障害を有する高尿酸血症の患者に対して、尿酸降下薬は非投薬に比して推奨できるか？

— メタアナリシス —

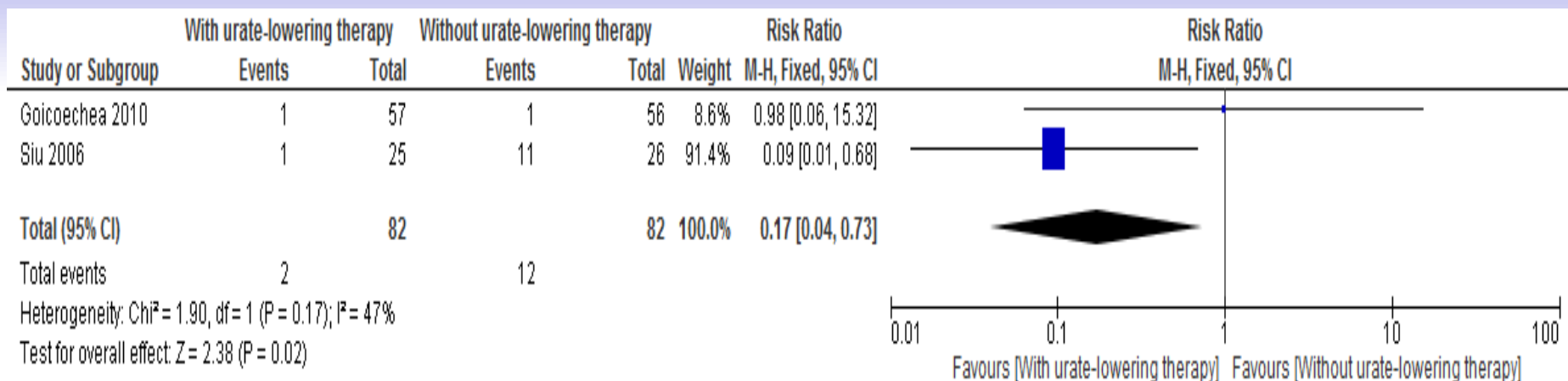
eGFR低下の抑制(益1)



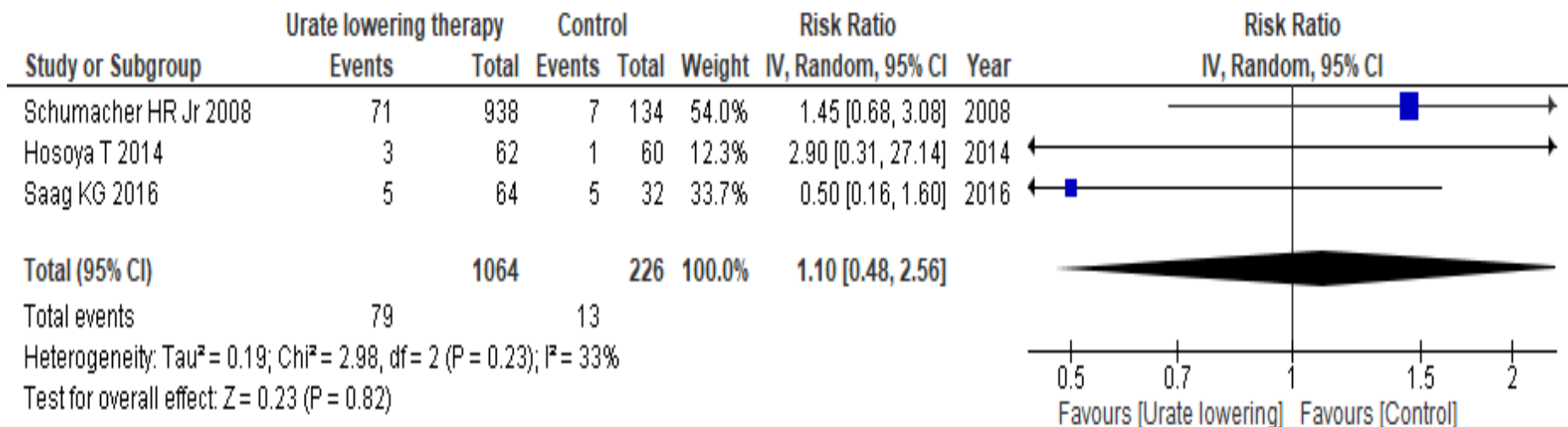
腎機能低下の抑制(益1)



末期腎不全の抑制（益2）に関するメタ解析



薬剤の中止に至る副作用（害1）に関するメタ解析



エビデンス総体の評価

【4-7 評価シート エビデンス総体】

診療ガイドライン	腎障害を有する高尿酸血症の患者において尿酸降下薬は無投薬に比して推奨できる
対象	腎障害を有する高尿酸血症の患者
介入	尿酸降下薬
対照	無投薬

エビデンスの強さはRCTは“強(A)”からスタート、
 観察研究は弱(C)からスタート
 *各ドメインは“高(-2)、中/疑い(-1)、低(0)”の3段階
 **エビデンスの強さは“強(A)、中(B)、弱(C)、非常に弱(D)”の4段階
 ***重要性はアウトカムの重要性(1~9)

エビデンス総体

								リスク人数(アウトカム率)											
アウトカム	研究デザイン/研究数	バイアスリスク*	非一貫性*	不精確*	非直接性*	その他(出版バイアスなど)*	上昇要因(観察研究)*	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標(種類)	効果指標統合値	信頼区間	エビデンスの強さ**	重要性**	コメント
腎機能低下の抑制	RCT/3	-1	-1	0	0	0		106	45	42.45	134	25	18.66	RR	0.51	0.35-0.76	中(B)		
腎機能低下の抑制(eGFR)	RCT/5	-1	-2	-1	0	0		239			256			MD	4.12	3.69-4.56	中(B)		
腎機能低下の抑制(Cr)	RCT/2	-1	-2	-1	-1	-1		96			107			MD	-0.05	-0.06-0.03	弱(C)		
腎機能低下の抑制(Ccr)	RCT/1	0	-2	-2	0	-2		30			30			MD	11.8	6.23-17.37	非常に弱(D)		
末期腎不全の抑制	RCT/2	0	0	-1	0	0		82	12	14.63	82	2	2.439	RR	0.17	0.04-0.73	中(B)		
副作用(薬剤投与中止に至る)	RCT/3	0	0	0	-1	0	0	226	13	5.8	1064	79	7.4	RR	1.10	0.48-2.56	弱(C)	9	薬剤中止に至る副作用をカウント

-益と害のアウトカムに対してのエビデンス総体の評価-

腎障害合併高尿酸血症患者(P)に対して尿酸降下薬を投与すべきか(I)？

:対照は非投与と比較する(C)

- 腎機能を改善する(益1):腎機能を改善する。eGFRを改善する
→エビデンスの強さは中等度
- 腎機能を改善する(益1):クレアチニンとクレアチンクリアランス
→エビデンスの強さは弱い～非常に弱い
- 末期腎不全を抑制する(益2)→エビデンスの強さは中等度
- 薬剤の中止に至る副作用は無い(害1)→エビデンスの強さは弱い

益が大きく害が少ないと評価された。患者の価値観や希望並びに医療経済の観点を入れて推奨を決める。

患者の希望や価値観と医療経済

3.患者の価値観や希望について

今回の結果に賛同する意見が多く寄せられた。尿酸生成抑制薬が腎不全進行の予防になるなら同種薬の服用を希望するという意見と同時に、作用の異なる尿酸排泄促進薬の場合はどうなのかという質問があった。また、目標値に対する質問、副作用に対する懸念も寄せられた。症例数を増やし、観察期間を長くしての臨床研究を期待する声も寄せられた。

4.コストや資源について

アロプリノールはジェネリックもあり薬価は462～693円/月(200～300mg/日使用、2017年11月現在)であり、保険診療内の治療であれば問題はない(アロプリノールの適応は「高尿酸血症・痛風を合併した高血圧」であることに注意)。ただし、今後は腎障害を伴う高尿酸血症の患者に対する尿酸降下薬としてフェブキソスタットやトピロキソスタットが選択される可能性が高くなると想定され、この場合の医療コストは上昇する。

腎障害を有する高尿酸血症患者において尿酸降下薬は無投薬に比して推奨できるか？

- **エビデンスの確実性** : 中
- **アウトカムの重要性に対する評価** : ばらつく
- **効果のバランス** : 効果の差が大きい
- **費用対効果** : 保険診療内であり問題なし
- **患者の価値観や希望** : 肯定的

推奨に関する投票における COIマネージメント

1. COIは開示するのみならず管理することがガイドライン作成の透明性と中立性を担保するために必要である。本ガイドライン作成過程の中で特に審議と決定が必要となる場面に関しては、以下のように厚生労働省の薬事に関する審議会等の委員の利益相反に準拠した。
2. CQの推奨度を投票で決める場合は、COIが①一度でも年間500万円を超える者は審議に参加できない。②50万を超え500万円以下の者は審議には参加できるが議決には参加できない。
3. 委員に①の者はいない為に、審議後に全ての委員に投票して頂き、回収した後上記の規定で除外（マネージメント）する。

特例

- **審議や議決に関する項目に抵触し審議や議決に参加出来ない場合であっても当該委員の発言が特に必要であるとガイドライン委員会が認めた場合時は、当該委員は審議ならびに議決に参加出来るとする。**

【CQ2】

腎障害を有する高尿酸血症の患者に尿酸降下薬の投与は非投薬に比較して推奨されるか？

【推奨文】

腎障害を有する高尿酸血症の患者に対して、腎機能低下を抑制する目的に尿酸降下薬を用いることを条件付きで推奨する。

委員数：26名

有効投票数：18票（利益相反を有する者の8票は無効とする）

実施することを推奨する：0票

実施することを条件付きで推奨する：17票

実施することを条件付きで推奨しない：1票

実施することを推奨しない：0票

	①	②	③	④
推奨の表現	「実施する」 ことを推奨する。	「実施する」 ことを提案(条件 付きで推奨)す る。	「実施しない」 ことを提案(条件 付きで推奨)す る。	「実施しない」 ことを推奨する。

CQ2 「COIのない方とある方の投票した結果の違い」

「COIのある方は後で投票した結果を開示」

COIのない委員 18名の投票：

①0、②17、③1、④0 → 条件付き「実施する」

COIのある委員 8名の投票：

①0、②7、③1、④0 → 条件付きで「実施する」



COIの無い委員と変わらず

CQ3: 高血圧合併高尿酸血症の患者に尿酸降下薬の投与は無投薬に比較して推奨されるか？

GRADE working group

1. エビデンスの強さ C(弱い)

- ① 心血管イベントの抑制(益1):(益):尿酸降下薬は、2つのCase control研究で有意に抑制する。
- ②心血管死亡の抑制(益): 1つのCase controlで、低下させる傾向があるが有意差なし。
- ③有害事象が増加する(害):3つのCase controlで有意差なし。

2. 益と害のバランス

明確ではない(益も害も少ない)。

3. 患者の価値観・希望

否定的な意見(エビデンスが弱い)と

肯定的な意見(有害事象が少なく、薬価が高くない)など様々。

4. コスト・資源

保険診療内、アロプリノールのジェネリックでは231円/月と安価。

【CQ3】

高血圧合併高尿酸血症の患者に尿酸降下薬の投与は無投薬に比較して推奨されるか？

【推奨文】

高尿酸血症合併高血圧患者に対して、生命予後ならびに心血管病発症リスクの軽減を目的とした尿酸降下薬の使用は積極的には推奨できない。

委員数：26名

有効投票数：18票（利益相反を有する者の8票は無効とする）

実施することを推奨する：0票

実施することを条件付きで推奨する：2票

実施することを条件付きで推奨しない：14票

実施することを推奨しない：2票

CQ3 「COIのない方とある方の投票した結果の違い」

「COIのある方は後で投票した結果を開示」

COIのない委員 18名の投票：

①0、②2、③14、④2→条件付き「実施しない」

COIのある委員 8名の投票：  COIの無い委員より厳しい

①0、②0、③5、④3→条件付きで「実施しない」

CQ5: 高尿酸血症合併心不全の患者に尿酸降下薬の投与は無投薬に比較して推奨されるか？

GRADE working group

1. エビデンスの強さ C(弱い)

① 心血管死亡の低下(益): 2つのRCTで有意差なし。観察期間短く、サンプル数も少ない。

② 総死亡の低下(益): 2つのRCTで有意差なし。観察期間短く、サンプル数も少ない。

③ 有害事象が増加する(害): 1つのRCTで有意差なし。

2. 益と害のバランス

明確ではない(益も害も少ない)。

3. 患者の価値観・希望

肯定的な意見(有害事象が乏しいなら服用しても良い)と否定的な意見(エビデンスが弱い)など様々。

4. コスト・資源

保険診療内、アロプリノールのジェネリックでは231円/月と安価。

【CQ5】

高尿酸血症合併心不全の患者に尿酸降下薬の投与は無投薬に比較して推奨されるか？

【推奨文】

高尿酸血症合併心不全患者に対して、生命予後改善を目的とした尿酸降下薬の使用は積極的には推奨できない。

。

委員数：26名

有効投票数：18票（利益相反を有する者の8票は無効とする）

実施することを推奨する：0票

実施することを条件付きで推奨する：1票

実施することを条件付きで推奨しない：15票

実施することを推奨しない：2票

CQ3 「COIのない方とある方の投票した結果の違い」

「COIのある方は後で投票した結果を開示」

COIのない委員 18名の投票：

①0、②1、③15、④2→条件付き「実施しない」

COIのある委員 8名の投票：  COIの無い委員より厳しい

①0、②0、③4、④4→条件付きで「実施しない」 = 「実施しない」

Financial ties and concordance between results and conclusions in meta-analyses: retrospective cohort study

Veronica Yank, clinical instructor,¹ Drummond Rennie, professor,² Lisa A Bero, professor³

ABSTRACT

Objective To determine whether financial ties to one drug company are associated with favourable results or conclusions in meta-analyses on antihypertensive drugs.

Design Retrospective cohort study.

Setting Meta-analyses published up to December 2004 that were not duplicates and evaluated the effects of antihypertensive drugs compared with any comparator on clinical end points in adults. Financial ties were categorised as one drug company compared with all others.

Main outcome measures The main outcomes were the results and conclusions of meta-analyses, with both outcomes separately categorised as being favourable or not favourable towards the study drug. We also collected data on characteristics of meta-analyses that the literature suggested might be associated with favourable results or conclusions.

Results 124 meta-analyses were included in the study, 49 (40%) of which had financial ties to one drug company. On univariate logistic regression analyses, meta-analyses of better methodological quality were more likely to have favourable results (odds ratio 1.16, 95% confidence interval 1.07 to 1.27). Although financial ties to one drug company were not associated with favourable results, such ties constituted the only characteristic significantly associated with favourable conclusions (4.09, 1.30 to 12.83). When controlling for other characteristics of meta-analyses in multiple logistic regression analyses, meta-analyses that had financial ties to one drug company remained more likely to report favourable conclusions (5.11, 1.54 to 16.92).

Conclusion Meta-analyses on antihypertensive drugs and with financial ties to one drug company are not associated with favourable results but are associated with favourable conclusions.

製薬業者からの入金した額が推奨内容に与える影響の多少を論じたもので、製薬会社との関係はメタ解析の結果には影響しないが、結論に影響する。

Table 4 | Final model: multivariate analyses of associations between favourable results or conclusions and characteristics of meta-analysis

Meta-analysis characteristic	Favourable results		Favourable conclusions	
	Odds ratio (95% CI)	P value	Odds ratio (95% CI)	P value
Financial ties with one drug company	0.99 (0.44 to 2.23)	0.99	5.11 (1.54 to 16.92)	0.008
Better quality*	1.16 (1.06 to 1.27)	0.001	1.07 (0.97 to 1.19)	0.19

*Quality score was continuous variable from 0-18, with higher scores indicating better quality and lower scores indicating worse quality.

結論

- 2018年12月に「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン改訂第3版」が発刊されました。
- Mindsのガイドライン作成法に準じて推奨を決定しました。
- COIに関しては種々の方法でマネージメントを行いました。
- COIの無い委員とある委員で推奨の結論は変わらず、COIのある委員が厳しめの結論を出しています。
- COIを有する委員のほうが、その分野に対する知識があり、その知識に基づいて科学的に妥当な選択をしていることが推察されます。
- 欧米の論文では製薬会社との関係はメタ解析の結果には影響しないが、結論に影響するという報告がありますが、本ガイドラインには当てはまらないと考えます。

『高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン（第3版）』を広めるために

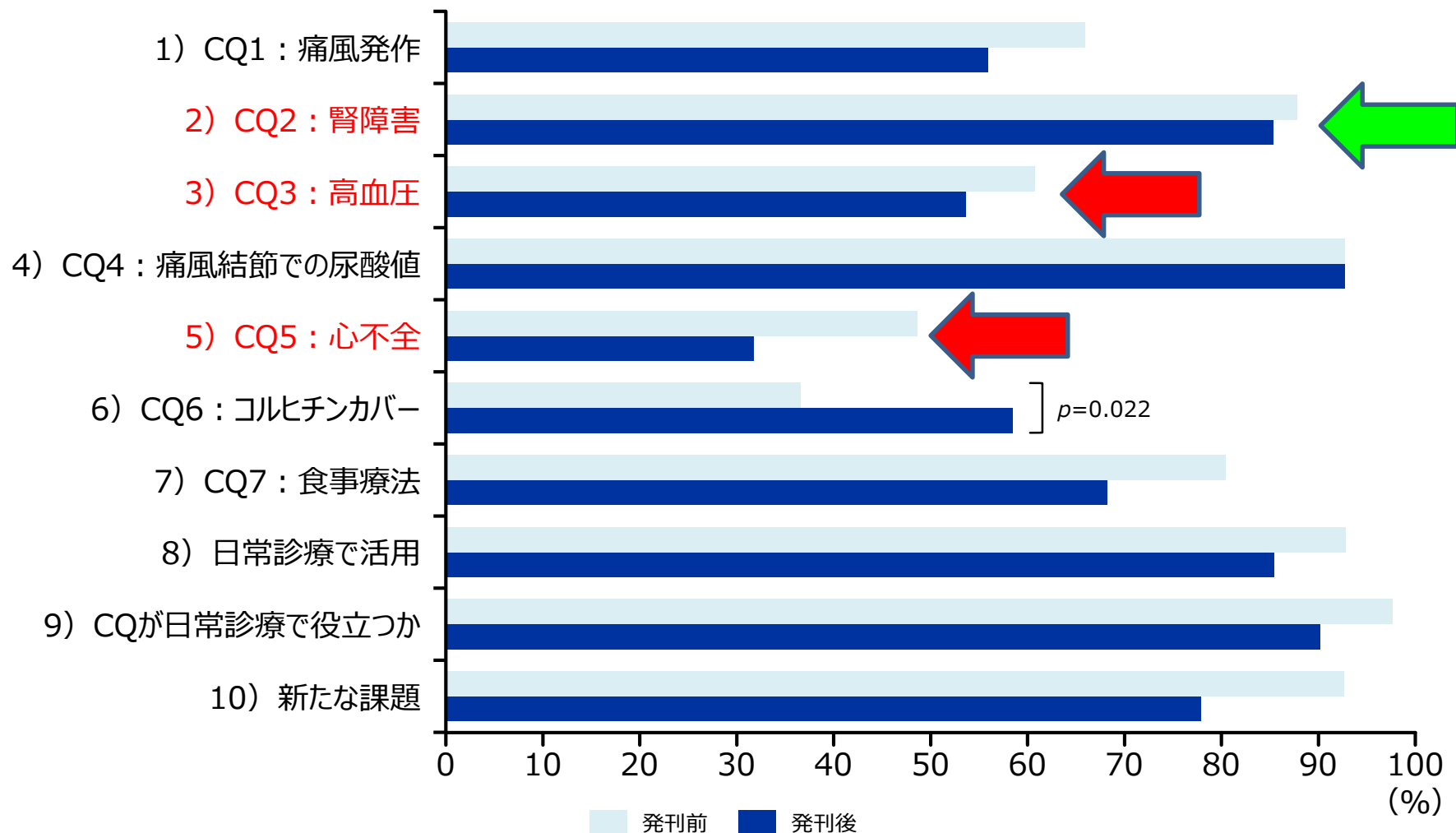
具体的方法
<ul style="list-style-type: none"> • 書籍として発行する • ダイジェスト版を発行する • 英語版を発行する • 学会ウェブサイトで一般公開を行う • 学会で本ガイドライン（第3版）に関するシンポジウムを行う • 一般市民向けの講演を実施する • 一般市民向けの解説を作成する
『ガイドライン（第3版）』活用に関するモニタリングと監査
<ol style="list-style-type: none"> ① 日本痛風・尿酸核酸学会ホームページへのアクセス回数の集計 ② 「ガイドライン導入前後で患者アウトカム測定（血清尿酸値や痛風発作の再発等）に変化があるか」に関する研究実施 ③ ガイドラインで推奨された事項の実施状況に関するアンケート調査（学会員対象、発刊後3年ないしはそれ以上）

学会ホームページのアクセス回数

	年間 (アクセスされたページ数)	年間 (アクセスした人数)	月平均 (アクセスされたページ数)	月平均 (アクセスした人数)
2018年度 (2018/4/1～ 2019/3/31)	75,440PV	28,490UU	6,287PV/M	2,374UU/M
2019年度 (2019/4/1～ 2020/3/31)	93,482PV	32,096UU	7,790PV/M	2,675UU/M
2020年度 (2020/4/1～ 2021/3/31)	108,377PV	42,639UU	9,031PV/M	3,553UU/M
2021年度 (2021/4/1～ 2021/7/26)	51,684PV	28,274UU	12,921PV/M	7,069UU/M

PV：ページビュー（アクセスされたページ数）、UU：ユニークユーザー（アクセスした人数）、M：ひと月当たり。

ガイドラインCQの推奨文に対しての肯定的な意見の割合



CQに関する設問1) で①、設問2～10) で①または②とそれぞれ回答した割合の発刊前および発刊2年後における比較

患者からの意見

CQ1:「急性痛風性関節炎の発作を起こしている患者にステロイド・NSAIDs (消炎鎮痛剤です)・コルヒチンは無投薬に比較して投与が推奨されますか?この治療により、痛風性関節炎が改善し、検査値(炎症に関わる)が改善するという益と有害事象(薬の副作用が出るなど)が増えるという害のバランスを考えて推奨を決める」

御意見①:痛風性関節炎の改善 > 有害事象

理由:通風の発作は激痛を伴うもので、患者側からすると少々の副作用があっても早急に痛みを取り除いてもらいたいと思っています。ステロイドを投薬された経験はありませんが、コルヒチン、NSAIDsの副作用は問題になりません。

患者さんは痛みを取ることを重視

御意見②:過去にコルヒチンを処方されたことがありますが、実際服用する機会は少なく、知らず知らずのうちに日が経ってしまい、薬効期限が切れているのでは?と心配した記憶があり、医師の方で何時処方したのかの記録を残して頂き、必要があれば古い物を破棄し、常に薬効期限内の物を患者が持っている状況を把握して頂きたいと思えます。

コルヒチンの保存に不安

CQ2:「腎障害を患っている高尿酸血症・痛風の患者に尿酸降下薬(アロプリノールのような薬)の投与は無投薬に比較して投与が推奨されますか?この治療により、腎機能低下の抑制と末期腎不全の抑制(透析にならない)という益と有害事象(薬の副作用が出るなど)が増えるという害のバランスを考えて推奨を決める」

御意見①:腎機能低下の抑制と末期腎不全の抑制 > 有害事象

理由:無投薬により、腎不全の発作確率が高くなるのであれば、投薬を望みません。私の場合、ザイロリックを長期間服用していましたが、この副作用で白血球が低下したのではないかと疑われたことがありましたが、もしそのような可能性があるのであれば、事前に患者に説明する必要があると思えます。

腎不全の予防に重点と説明を。

CQ4:「痛風結節を有する患者の血清尿酸値を薬物治療により6mg/dl以下にすることは目標値を設定しないよりも推奨されるか?この治療により、痛風結節が改善し尿酸値が下がることで腎機能低下が抑制されるという益と痛風発作が増加する(尿酸値が下がりすぎることで発作が増える)という害のバランスを考えて推奨を決める」

御意見①:腎機能低下が抑制 < 痛風発作が増加

理由:痛風発作を軽減するための目標値を設定してもらいたい。

尿酸目標値は痛風発作の軽減

御意見②:痛風の発作は患者にとり、つらいもので医師に通うのは、如何に発

CQ5:「高尿酸血症・痛風を患っている心不全患者に尿酸降下薬の投与は無投薬に比較して推奨されるか?この治療により、心血管死亡(心臓や血管の病気による死亡)の減少と総死亡(理由の如何に関わらず死亡)の減少という益と有害事象(薬の副作用が出るなど)が増えるという害のバランスを考えて推奨を決める」

御意見:心血管死亡と総死亡の減少 > 有害事象

理由:死亡が減少することが最優先

心血管死亡の予防が重点。

CQ6:「痛風発作が頻発する患者に長期間コルヒチンカバーを行うことは短期間コルヒチンカバーを行うよりも推奨されるか?この治療により、痛風性発作が予防されることと生活の質が改善する(仕事を発作で休まなくて良いなど)という益と有害事象(薬の副作用が出るなど)が増えるという害のバランスを考えて推奨を決める」

御意見①:長期間コルヒチンカバー < 有害事象

理由:コルヒチンは発作の予防薬として使用したく、発作が予感されるときに短期間使用することが望ましい。

コルヒチンカバーに不安を持つ

CQ7:「高尿酸血症・痛風の患者に対して食事療法を指導することはしないよりも推奨されるか?この治療により、尿酸値を低下させること痛風の抑制という益と新規痛風発症増加(食事療法が逆に尿酸値の変動を生んでしまうなど)という害のバランスを考えて推奨を決める」

御意見①:食事療法は、自分の好きなものが抑制されるため(例:ビール、もつ鍋、納豆)受け入れがたい心境であったけども、年を取ってくると気にならないようになってきました。新規痛風発症増加という害があれば尚更のこと、過度の食事療法は良くないと考えます。

患者さんは食事制限に大きな不満を持つ

御意見②:食事療法は、現状の生活パターンを大幅に変える事を意味し、まだこれからの人生の長い患者に、食の楽しみを制限する事は、大げさに言うと人生の楽しみを大半を放棄させることとなりますので、慎重な検査結果の分析の上、患者夫々に相応しい処方投薬で、痛風と共に生きる道を指導して行って頂きたいと存じます。

今回の診療ガイドライン作成では、患者の価値観、希望の一般的傾向、患者間の多様性を反映させるため各CQについて、意見を求めました(痛風財団のご協力)