

◆ [web 版資料15 第 4 回委員会議事録]

「7つの CQ に関するパネル会議 高尿酸血症・痛風の診療ガイドライン第 3 版
第 4 回ガイドライン作成委員会」議事録

司会進行：太田原顕、久留一郎

議事録作成：浜田紀宏、荻野和秀

日時：平成29年12月17日9時57分～16時19分まで

場所：世界貿易センタービルディング（東京都港区）

目的：7つのCQのブラッシュアップと決定

1. 会議全体の流れ

- 挨拶：久留一郎委員長
- 司会の太田原委員より資料確認・・・CQ2に関しては資料の差し替えあり。
- 事前に提出して頂いた COI から、議論には全委員が参加できた。一方で投票に参加できない委員がおられたため、CQ 毎に COI に抵触する委員を発表し、投票を控えて頂いた。投票確定の後に COI に抵触する委員の投票意向調査を行い、その影響を今後の検討課題とした。
- スコープ担当者からの解説、委員による討議、投票を CQ 1 から CQ 7 まで順番に行った（CQ4の途中で昼休憩）。
★「投票の対象は「推奨文案」全体なのか、CQ 全体なのか、CQ の文案なのか」という点で CQ 7 が終了するまで見解の相違がみられた。最終的には「PICO からなる CQ 文案および推奨文案」を対象とすることで合意される方向となった。
- 投票に当たっては毎回挙手人数を担当者 2 名が独立してカウントし、一致したことを確認したうえで記録し、その都度委員に公示した。
- CQ 文案には PICO のうち C や O が必ずしも表記されていないもの、表記されているために誤解を招く表現、記載が不明確な箇所、推奨文案を含む表記の揺れなどがあつたため、CQ7 に対する投票終了後、再度 CQ 文案と推奨文案に関して参加者全員でブラッシュアップすることとなった。
- その後、フローチャートなどの作成、教科書的記載、他学会との推奨合意（リエゾン）、等に関して意見交換した。
- 最後に今後のプロセスに対する説明を行い、散会となった。

2. 各CQにかかわる議事

(1) 【CQ 1】

①解説と討議

- 担当委員より添付の書類をもとに説明。推奨文案の4に誤植があり「中」に訂正。コルヒチンは低用量としたほうが良いと提案。
- 参加者から3つの薬物が同列でいいのか？ ⇒ 各論文内あるいは論文間で3薬に推奨の強弱を示す根拠が乏しいことに加え、介入薬の対象薬がプラセボの場合も NSAIDs の場合もある。⇒ コルヒチン（低用量）と記すと疑問に若干こたえられるのではと提案。
- 上記に関連して、今後実地医家でコルヒチン、ステロイドが不適切に使われすぎる影響がないか（学会からの今までの推奨と異なる）という指摘があり議論となった。
⇒ 推奨度の議決結果を踏まえて対応することとなり、推奨②が70%以上として

選ばれたため条件付推奨の詳細を推奨文外に記すこととなった。

- 推奨文案にコルヒチン（低用量）と記すにあたって、医薬品情報・インタビューフォームで書かれた用量との相違がないかを検討： 低用量は認可されているが、連日投与とはかかれていないことに注意。また、用法用量がDIと乖離しないかに関しても後に確認し、条件付推奨の詳細を推奨文外に記することとした。

➤ <http://image.packageinsert.jp/pdf.php?mode=1&yjcode=3941001F1077>

「コルヒチンの投与量の増加に伴い、下痢等の胃腸障害の発現が増加する報告があることから、痛風発作の緩解には通常、成人にはコルヒチンとして 1 日 1.8mg までの投与にとどめることが望ましい。」

②投票

- 投票権を有する26名（COI なし）から①5、②21、③0、④0 → ②条件付きで実施するに採択される。

③CQ文案と推奨文案のブラッシュアップ

- ✓ CQ1：急性痛風性関節炎（痛風発作）を起こしている患者に対して、ステロイド・NSAIDs・コルヒチンは非投薬に比して推奨できるか？
- ✓ 推奨文：急性痛風性関節炎（痛風発作）を起こしている患者に対して、ステロイド・NSAIDs・コルヒチン（低用量）は非投薬に比して条件付きで推奨する。

※（痛風発作）の追記。無投薬よりも非投薬の方が表現としてよく用いられている。また、以降の議論により「患者において」の表現を「患者に対して、」と改めることとした。また、後述のCQ6を討議するなかで表現系として「提案する」とするのか「条件付きで推奨する」とするのかを統一する投票が行なわれ、最終的にこの表現でブラッシュアップされた。

（2）【CQ2】

①解説と討議

- 担当委員より添付の書類をもとに説明。
- 草案に「明らかに」腎機能低下というほどエビデンスが明確ではないという指摘があり、適切な表現に関して話し合われた。
- 最終的には推奨文を残してエビデンスの解説は削除すべきという全体方針に従って、「明らかに」を含む推奨文は削除 → “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推奨する” に変更。

②投票

- 0、②17、③1、④0、8名 COI → ②条件付き「実施する」に採択される。
- その後、COIのある委員の投票： ①0、②7、③1、④0

③CQ 文案と推奨文草案のブラッシュアップ

- ✓ 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？
- ✓ 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。
※ 以降の CQ で採用されている「〇〇合併高尿酸血症」のように「腎障害合併高尿酸血症」と表記するのは腎臓専門家の観点から違和感があるとの意見。また、後述のCQ6を討議するなかで表現系として「提案する」とするのか「条件付きで推奨する」とするのかを統一する投票が行なわれ、最終的にこの表現でブラッシュアップされた。

(3) 【CQ 3】

①解説と討議

- 担当委員より添付の書類をもとに説明。「高血圧合併高尿酸血症患者において生命予後並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現段階ではエビデンスに乏しく積極的には推奨されない」として、以前の文章は投票の対象として適切ではないため削除したいと提案。
- 血清尿酸値の治療閾値（8 mg/d l が治療介入のポイントか）に関しては、今回の文献群では明確にできない。
- 文案の「尿酸降下薬の使用に関しては一定の合理性がある」の意？： 有害事象は乏しく観察研究において益があるかもしれないこと。⇒ 合理性という表現は、重篤な有害事象がおきたときに問題になるのではないか。
- 「現段階ではエビデンスに乏しく」に関して：読者にわかりやすいという意見があった一方、近未来でエビデンスが蓄積されないのであれば削除した方が良いのではという指摘もあった。

②投票

- ここで、“投票の対象は何かという点での合意が不足している”という問題提起がされた。この議論は CQ 7 の投票時まで続いた。概要は：
 - 「推奨されない」ことを支持する場合は、①、②なのか、③、④なのか？ 推奨文案への投票とすると、“「～は強く/弱く推奨されない」という点に対してどの程度推奨するか”ということも含まれ、判断に困る。
 - それに対して、PICまでしか書かれていないCQ 文への投票では個別のアウトカムを考慮した推奨の判断が困難であり、アウトカムが反映されている推奨文案を投票の対象とするのが妥当である、等の意見が出された。
 - 議論をすすめる中で、7つのCQの中でCQ3とCQ5は尿酸降下薬の目的外使用に関するアウトカムが含まれているという特殊事情があることが指摘された。
 - CQ3と CQ5以外は本来の目的に沿った使用であり、CQ 文や推奨文案に「痛風結節を軽減する」などのアウトカムを列記しなくても読者に理解可能であ

る。また、文案が「推奨する」となっていたので、「推奨しないことを推奨しない」などと逆説的になることもない。

- 一方、CQ3とCQ5では痛風や腎障害などは検討しておらず、今まで介入試験がなされていなかったリサーチクエスチョンが主体であったので、CQ3とCQ5では「生命予後並びに心血管病発症リスクの軽減を目的とした」と記載しておく必要があるだろう。
- こうして議論を重ねた結果、これまで決定された3つのCQの投票はアウトカムを含むCQおよびCQ推奨文案に対する投票であるという方向で集約された。そのうえで、すべてのCQへ投票終了後にCQならびにCQ文案も含めてすべてのCQに対してブラッシュアップする方針となった。

- COIを有する8名を除く投票で、①0、②2、③14、④2、→③条件付きで推奨しないに採択される。
- その後、COIのある委員の投票：①0、②0、③5、④3

③CQ文案と推奨文案のブラッシュアップ

- ✓ CQ3：高血圧合併高尿酸血症患者に対して、尿酸降下薬は非投薬に比して推奨できるか？
- ✓ 推奨文案：高血圧合併高尿酸血症患者に対して、生命予後並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。

(4)【CQ4】

①解説と討議

- 担当委員より添付の書類をもとに説明。CQを正確に反映したRCTがなくエビデンスが非常に弱いかもしれないという補足説明があった。
- CQ「痛風結節を有する患者において、薬物治療により血清尿酸値を6 mg/dl以下にすることは血清尿酸値に目標値を設けない場合に比して推奨できるか？」に、尿酸値を6 mg/dl以下にするかそれ以上にするかということと、薬をだしたまま尿酸値をモニタリングしないということの可否の2つのことが混在しているのではないか。⇔ 実際に後者を検討した文献は無い。⇔ 薬をだしたまま尿酸値をモニタリングしないということへの注意喚起は必要ではないか。
- 上記に関して意見がわかれたため、投票で合意が得られなければ、文案の変更を考慮することとなった。

②投票

- 尿酸降下薬に COI を有する 8 名の参加者はこの CQ においても COI ありとみなされることから、彼らを除き投票した結果、① 5、② 11、③ 2、④ 0 名
- 7 割に達しなかったため、①と②で再投票した結果、① 6、② 12 と 7 割未満で合意に至らなかった。
- ここでこの CQ に対して合意なしとするのは学会の使命に反するので、再討議を継続して決着させることとなった。

③再討議

- 痛風結節は重症な痛風であり、「6 mg/dl 以下」よりももっと低いレベルを厳格な治療とするべきでは？ ⇨ 論文では 6 mg/dl 以下より低いカットオフ値では検討されていない。
- 「目標値を設けない」というのは尿酸値が高い患者を指すので、CQ 文案はこれでいいのでは？ ⇨ 目標値を設けない薬物投与で尿酸値が低くなるケースも少なからずあるので、適切ではない。
- そもそも「目標値を設けない」という論文がないので、採択論文にあうように CQ の文面を変え、その事情をガイドラインに明記するのが良いのでは？
- 「血清尿酸値に目標値を設けない場合に比して」の可否に関する評決を行い、入れるが 17 名、入れない 8 名、棄権 1 名 ⇒ 省略。
- こうして、休憩後、CQ の変更案に関する採決を行うこととなった。

《昼休憩》

④CQ 文案の修正と再投票

- 協議した結果、SR の工程に影響が生じないように配慮したかたちで CQ 文案を修正することとなった。「血清尿酸値に目標値を設けない場合に比して」という PICO の C を除いた下記の 2 案：

A. 痛風結節を有する患者において、薬物治療により血清尿酸値を 6mg/dl 以下にすることは推奨できるか？

B. 痛風結節を有する患者において、薬物治療により血清尿酸値を 6mg/dl 以下にすることは 6mg/dl 以下にしないことに比して推奨できるか？

以上から、投票で A 案が採択された。

そこで、COI のない 18 名により A 案に対して①と②から票決：① 14、② 4 ⇒ ① 強く推奨するに採択される。

__その後、COI のある委員の投票：① 8、② 0

⑤CQ 文案と推奨文案のブラッシュアップ

- ✓ CQ4：痛風結節を有する患者に対して、薬物治療により血清尿酸値を 6mg/dl以下にすることは推奨できるか？
- ✓ 推奨文草案：痛風結節を有する患者に対して、薬物治療により血清尿酸値を6mg/dl以下にすることは推奨できる。

(5)【CQ5】

①解説と討議

- 担当委員が添付の書類をもとに説明した。
- スコープ担当の委員から、「しかし～」以降は削除することが提案され、CQ3で議論したことも踏まえて、「しかし～」以下は省略して内容を解説文などに転記することで、参加者から了承を得た。
- 推奨文案に「XOR 阻害薬は無投薬に比して」と明記したことに対して：論文で明確になったことを踏まえた点で支持する意見があった一方、XOR阻害薬と書くと実地医家（GP）にとってわかりにくいのでは？という指摘もあり、尿酸排泄薬における論文は無いことから、「尿酸降下薬の投与は」に変更となった。
- CQ3と同様に「現段階では～」は必要ないのでは？：ガイドラインの前書きに「現段階の論文を集めて」と書かれる予定。そこで、要否に関する評決を行い、「現段階」を入れるが4名、入れない22名⇒他のCQの推奨文案も含め「現段階では」は省略。

②投票

- ①0、②1、③15、④2 ⇒ ③条件付きで推奨されないに採択される。
- その後、COIのある委員の投票：①0、②0、③4、④4

③CQ 文案と推奨文草案のブラッシュアップ

- ✓ CQ5：高尿酸血症合併心不全患者に対して、尿酸降下薬は非投薬に比して推奨できるか？
- ✓ 推奨文草案：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投与は積極的には推奨できない。

(6)【CQ6】

①解説と討議

- 担当委員より添付の書類をもとに説明。
- QOLの改善については明らかではないこと、ナプロキセンの併用がなされコルヒチン単独の研究が乏しい点に関して研究限界がある。また、尿酸降下薬を初回から大量に用いている点が、日本と異なる。
- 「QOLの改善については明らかではなく」を文面から省く。

②投票

- ①0、②19、③6、④1 ⇒ ②条件付きで推奨するに採択される。

③CQ 文草案と推奨文案のブラッシュアップ

- ✓ CQ6：尿酸降下薬投与開始後の痛風患者に対して、痛風発作予防のためのコルヒチン長期投与は短期投与に比して推奨できるか？
- ✓ 推奨文草案：尿酸降下薬投与開始後の痛風患者に対して、痛風発作予防のためのコルヒチン長期投与は条件付きで推奨できる。

※CQ6 を討議するなかで表現系として「提案する」とするのか「条件付きで推奨する」とするのかを統一する投票が行なわれ、上記表現としてブラッシュアップされた。その上でこの表現は他の推奨文にも適応された。「発作回数を有意に軽減する」のは発作予防と同義語であり省略が望ましい。また、「肝機能など有害事象に留意」については解説文で述べることにした。

(7)【CQ7】

①解説と討議

- 担当委員から添付の書類をもとに説明。
- 患者からは食事指導の意義はわかるが、その効果が実感できないという意見がみられた。
- 血清尿酸値への影響は、肥満改善を介したものと、食材によるものと両方ある模様。
- プリン体摂取量が採択論文や推奨文案に含まれていない：短期間の観察研究を省くと、エビデンスは収集されなかった。⇒「プリン体摂取量の制限」の可否に関しては、栄養士らに混乱を招かないように解説文に記載してほしい。
- ビタミンCの尿路結石への影響に関して解説文に反映してほしい。
- 個別の食材が多岐にわたるので、複数の論文で同じ方向に向いたもののみを記載したほうが良い。
- 以上の点は、次期学会総会の医師・コメディカル合同セッションで触れる機会があるので議論を。

②投票

- 条件付推奨とする場合の表現について投票を行なった。文末を「提案する」とする案：11名、「条件付きで推奨する」：15名 ⇒ 「条件付きで推奨する」へ。
- 投票に先立ち、薬物治療との違いとして介入試験が難しいことと、害は乏しいことを考慮して推奨の強さを考えるとどうか。推奨の強さはエビデンスの強さだけでなく専門家の意見を配慮すればよい、と参加者から提案。
- 原案に対して投票：①24、②2、③0、④0 ⇒ ①強く推奨するに採択される。

③CQ 文案と推奨文案のブラッシュアップ

- ✓ CQ7：無症候性高尿酸血症の患者に対して、食事指導は食事指導をしない場合に比して推奨できるか？
- ✓ 無症候性高尿酸血症の患者において、食事指導は食事指導をしない場合に比して推奨できる。

※「食事療法」のほうが良いという意見が出されたが、投票の結果、22対4で「食事指導」に。

3. ガイドラインにおける治療フローチャートの作成について

委員長より実地医家が使用しやすい形での診療フローチャートを作成することが好ましいために、議論を行なう趣旨について下記のような意見が示された。

- ガイドラインの巻頭に、どのようなケースで何をどの程度用いて治療するかを参照できるフローチャートが利用者の立場から必要である。7つのCQにおける推奨文案だけを用いて作成することは困難なので、教科書的記載や専門家の意見などが加味される必要がある。
- ただ、Mindsの意向も踏まえて教科書的記載のサマリーには推奨度を示さない予定であった。仮にこれからそれらのサマリー毎にコンセンサスレベルを決めるとしても、マンパワーと時間の余裕もない。
- 教科書的記載は筆者以外副作成者と1～2名の査読があるので、コンセンサスができていないとはいえないか？
- 査読者の意見が分かれる場合、査読作業の中だけでコンセンサスの形成と担保は困難が予想される。
- さらにガイドライン委員内部と外部評価の反映が必要となり、コンセンサスレベルを決めていくにはスケジュール的にも困難と思われる。
- 教科書的記載の中に対応するCQが表されていれば利用者の立場に立っていて良いのではないか。
- 専門家の意見は独善的ではない。特に、従来提唱してきた「6－7－8ルール」のように長く専門家の間でコンセンサスを得ながら活用されてきたものなど、修正にはエビデンスとコンセンサスを必要とするだろう。
- 今後はガイドライン委員内で、痛風、腎障害、尿路結石以外は本ルールから大きく転換するのか、CQとして検証していないものは踏襲するのか、等も含めた方向付けに関する議論が必要ではないか。
- 他学会と指針が大きく異ならないように調整（リエゾン）が必要。特に、近々に次回の高血圧ガイドラインで記載する期限が迫っており、整合性が求められている。
- 「ガイドラインの指針が他学会と大きく異ならないようにすることも重要である。現ガイドライン委員は関連する他学会にも所属しており連携はとれているが、リエゾン委員の設定を行いより厳格に行ってもよいのではないか。」

4. 今後の予定および対応の確認

ステアリングチームより提案を受け、委員間で下記事項につき検討し確認した。

- 年末までに教科書的記載のドラフトを完成させる。
- 年末までに7つのCQの解説文付サマリーを完成させる。
- 来年2月のガイドライン委員会までに、フローチャートも含めたガイドライン作成作業手順を提案する。