

# 患者自身による RA の臨床評価

社会医療法人泉和会千代田病院 リウマチ科・整形外科

首藤 敏秀

(2020年 第21回博多リウマチセミナー)

## 1. はじめに

RAに関する多くの臨床試験では、症状、関節破壊、炎症のバイオマーカーなど、RAの特定の側面に対する薬物の効果を中心に最近まで評価されてきた。しかし、医師による評価のみでは、患者視点からみた疾患への影響を適切に把握できてない可能性がある。症状の変化や疾患による様々な側面への影響は、患者自身が最もよくわかっており、RAの臨床試験や観察研究のみならず、日常診療においても「患者による評価」に関心が高まってきている。RA患者における痛み、身体機能、疲労、関節のこわばり、社会参加、睡眠、および情緒的および心理社会的要因などが、健康関連 QOL に関わる重要な領域として注目されており、患者報告アウトカム (patient reported outcome; PRO) としてしばしば評価されている<sup>1-3)</sup>。

PRO は、健康状態や治療に関する患者の印象や身体機能について、医師や他の専門家の解釈を介さずに、患者から直接受ける報告と定義されている。PRO の概念の導入は、「患者中心のケア」や、より良い「共同意思決定(shared decision making)」などの、世界的な傾向に沿うものである。PRO 指標は、現在広く使用されている複合的活動性指標では捉えられない重要な視点からの情報を提供し、実臨床においても、治療法決定によりよい情報となる可能性がある。ここでは、近年注目されている患者自身による RA の臨床評価について、PRO を中心に概説する。

## 2. PRO が注目されてきた背景

臨床試験は、1970年代頃から、それまでの医師の単なる使用経験から、ランダム化比較試験に徐々に変わっていった。それ以降しばらくは、臨床評価指標として、「全般改善度」「概括安全度」「有用度」などを医師の経験と印象から主観的に評価する方法が取られたが、主観的評価では、普遍性・妥当性の確保が科学的に困難とされ、その後、バイオマーカーなどを含めたより客観性を求めた評価法が模索された。客観的評価は、多国籍で実施される臨床試験でも、臨床評価の信頼性が大きく揺るがないという利点もあり、汎用され、データが蓄積されていった。そして、主としてランダム化比較試験により科学的に検証された有効性のデータに基づいて、診断法や治療法を選択することを目指す

「エビデンスに基づく医療（evidence-based medicine：EBM）」の概念が一般化していった<sup>4)</sup>。

21世紀に入り、医療技術の進歩による診断法や治療の選択肢が増加するに従い、各国の経済状況における効率的な医療資源配分や、患者の価値観なども検討されるようになっていった。このような背景において、最も合理的な臨床判断がエビデンスのみに基づいてなされることが必ずしも十分でなくなり、医療技術によって得られる「価値」を重視し、QOLの改善を加味した「価値に基づく医療（value-based medicine：VBM）」の考え方が登場した。

また、患者の主観でも、症状やQOLに相関の高い質問内容で、信頼性、妥当性（内容の妥当性と構成概念の妥当性）、変化検出能力を確認できれば、評価指標として活用できるという理解が深まっていった。一方で、治療方針の決定において、医師の考え方に一方的に従うだけではなく、患者が自分自身の治療方針決定に積極的に関与するという考え方も徐々に進んだ。このような社会的な自然の流れの中で、患者の意見、患者の希望、患者の満足などが、医師のそれらよりも優先されるべきといった「患者中心（patient-centered）」の考え方が形成されていった。このような背景から、患者を中心に据えた質の高い臨床評価の在り方が議論されるようになり、医療全般においてPROが注目されるに至った<sup>4)</sup>。

### 3. RAにおける医師評価と患者評価の乖離

RAの領域において、疾患活動性を患者自身が評価する全般評価（PtGA）と、医師による全般評価（PhGA）がしばしば食い違うことはよく知られている。RA患者コホートのデータを用い、医師と患者による評価の乖離が何に由来するか解析した研究によると、評価に際して、患者は疼痛レベルを重視するのに対し、医師は腫脹関節数（SJC）をより重視する傾向がみられ、医師は患者の痛みを過小評価する傾向にあることが示唆された<sup>5)</sup>。

また、RA患者1107例を対象に、DMARDsの増量と、医師、患者それぞれの評価との相関を調査した研究がある。これによると、医師の評価が主に圧痛・腫脹関節数をもとになされているのに対し、患者はリウマチ症状の全体的印象をもとに評価しており、実際に行われたDMARDの増量には、患者評価の方が強く相関しており、増量は患者の訴えにより依存していると報告された<sup>6)</sup>。

### 4. PROとして用いられる代表的指標

RA患者においては、痛み、身体機能、疲労、関節のこわばり、満足度、社会参加、睡眠、および情緒的および心理社会的要因などが、健康関連QOLに関わる重要な領域として注目

されており、PROの指標としてしばしば評価されている。ここでは、代表的な指標のみを取り上げて簡単に解説する。

### PtGA (Patient's Global Assessment of Disease Activity)および疼痛

代表的なPROである患者全般評価(PtGA)は、RAの種々の複合的指標に入っているが、ACR/EULARの寛解基準(表1)にも、圧痛・腫脹関節数やCRPに加え、PtGAが入っている。本寛解基準はACRとEULARがOMERACT (Outcome Measures in Rheumatology Initiative)との共同で委員会を結成し、科学的分析・考察をもとに作成されたものである。OMERACTにはRA患者もメンバーに含まれている。ここで「寛解」は関節破壊や機能障害が起こらないような臨床的状态と定義され、寛解を判定するための評価項目、カットオフ値および寛解基準候補について議論された<sup>8)</sup>。そこでは、圧痛関節数(TJC)、腫脹関節数(SJC)、CRP、医師による全般評価(PhGA)に加え、PROであるPtGAおよび疼痛についても、関節破壊や機能障害に関して良好な転帰を予測するか検討された。具体的には、過去の4つの臨床試験でMTX単独で2年以上の追跡がなされた症例を対象として、6ヵ月後の寛解が、X線所見が安定する1~2年後の良好な転帰( $\Delta$ TSS $\leq$ 0)を予測するか検討された。その結果、PtGAおよび疼痛は、圧痛関節数(TJC)、腫脹関節数(SJC)、CRPが良好な例においても、有意な予後予測因子であった。圧痛関節数(TJC)、腫脹関節数(SJC)、CRPがすべて $\leq$ 1の場合でも、10%の患者ではPtGAが高値であったという。委員会メンバーによる投票を経て、ACR/EULARの寛解基準(2011)が決定され、PtGAはいずれの定義にも含まれた。

|   | 臨床試験   | 日常診療  |
|---|--|---|
| <b>Boolean-based definition</b>   | 以下の4項目が全て1以下<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• 腫脹関節数(SJC)</li> <li>• 圧痛関節数(TJC)</li> <li>• 患者全般VAS評価(PtGA)</li> <li>• CRP</li> </ul> | 以下の3項目が全て1以下<br><ul style="list-style-type: none"> <li>• 腫脹関節数(SJC)</li> <li>• 圧痛関節数(TJC)</li> <li>• 患者全般VAS評価(PtGA)</li> </ul> |
| <b>Index-based definition</b>   | SDAI 3.3以下   | CDAI 2.8以下  |
| SDAI = SJC + TJC + 患者全般VAS評価(PtGA) + 医師全般VAS評価(PhGA) + CRP(mg/dl)<br>CDAI = SJC + TJC + 患者全般VAS評価(PtGA) + 医師全般VAS評価(PhGA) |  |   |

表 1. 2011 年 ACR/EULAR 寛解基準 (文献 8 より引用)

### EQ-5D (EuroQol five-dimensional questionnaire)

代表的な QOL の評価指標であるが、EQ-5D は、以下の 5 つのカテゴリーの質問に対して 5 つの選択肢 (five level : 5L) で回答する (EQ-5D-5L)。

1. 移動の程度
2. 身の回りの管理
3. ふだんの生活

#### 4. 痛み・不快感 5. 不安・ふさぎ込み

5項目の質問については、回答の組み合わせにより、換算表を用いて一つのスコア（効用値;utility score）が算出される。1が最高の健康状態、0が死を表す。指数評価のほかVAS評価もある。日本語版換算表もEuroQOL本部にて妥当性が認められている。EQ-5Dは、医療経済効果を算出するために使用されるQALY（quality adjusted life years; 質調整生存年）を算出するために利用されるQOLの評価指標で、簡易な方法であり汎用されている<sup>9-10</sup>。

Hoshiらは、IORRAコホートのデータベースを用いて、5284例の患者のEQ-5Dスコアを算出し（平均0.76）、J-HAQおよびDAS28と強く負の相関があること、また、多変量解析にてJ-HAQと次いでpainVASが最も強くEQ-5Dスコアに影響を与える因子であることを報告した<sup>11</sup>。

##### 1. 移動の程度

- 歩き回るのに問題はない
- 歩き回るのに少し問題がある
- 歩き回るのに中程度の問題がある
- 歩き回るのにかなり問題がある
- 歩き回ることができない

##### 2. 身の回りの管理

- 自分で身体を洗ったり着替えをするのに問題はない
- 自分で身体を洗ったり着替えをするのに少し問題がある
- 自分で身体を洗ったり着替えをするのに中程度の問題がある
- 自分で身体を洗ったり着替えをするのにかなり問題がある
- 自分で身体を洗ったり着替えをすることができない

##### 3. ふだんの活動（例：仕事、勉強、家族・余暇活動）

- ふだんの活動を行うのに問題はない
- ふだんの活動を行うのに少し問題がある
- ふだんの活動を行うのに中程度の問題がある
- ふだんの活動を行うのにかなり問題がある
- ふだんの活動を行うことができない

##### 4. 痛み／不快感

- 痛みや不快感はない
- 少し痛みや不快感がある
- 中程度の痛みや不快感がある
- かなりの痛みや不快感がある
- 極度の痛みや不快感がある

##### 5. 不安／ふさぎ込み

- 不安でもふさぎ込んでもいない
- 少し不安あるいはふさぎ込んでいる
- 中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる
- かなり不安あるいはふさぎ込んでいる
- 極度に不安あるいはふさぎ込んでいる

### SF-36 (Medical Outcome Study Short Form 36-Items)

SF-36 は、健康関連 QOL を測定するための自記式の包括的尺度で、170 カ国語以上に翻訳されて国際的に広く使用されている。標準スコア算出法を用いてスコア化できる。

SF-36 に基づく結果は、以下の 8 つの領域（尺度）の 36 項目から構成され、これらの尺度と 2 つの因子（身体的側面、精神的側面）の相関から、身体的健康度（PCS）と精神的健康度（MCS）のスコアで表される。

1. 身体機能（PF）：歩行、着替え、入浴など
2. 日常役割機能(身体)（RP）：仕事や日常業務の身体的問題
3. 体の痛み（BP）：痛みの程度やその障害
4. 全体的健康感（GH）：健康状態の評価
5. 活力（VT）：活力や疲れなど
6. 社会生活（SF）：家族や第三者とのつきあい
7. 日常役割機能（精神）（RE）：仕事や日常業務の心理的問題
8. 心の健康（MH）：神経質やゆううつ感など

性、年齢別に国民標準値が算出されているので、それらと比較して健康状態を評価することができる。現在、オリジナルの SF-36（日本語版は version1.2）を改良した SF-36v2<sup>®</sup>が標準版として使われている。SF-36v2 には国民標準値が設定されているので、それを基準にして対象群の健康状態を検討することもできる。8 項目の簡易版(SF-8)も作成されている。SF-36 を使用して調査を行う場合は、使用登録申請が必要<sup>12)</sup>。

### HAQ (Health Assessment Questionnaire)

オリジナルの HAQ は 5 つのカテゴリー（生死、不安、身体障害、薬物作用、費用）に関する 20 領域の質問から構成されているが、リウマチ領域で通常用いられているのは、そのうちの身体障害に関する 8 領域、20 項目の質問に関してのみ取り上げられ、HAQ-DI (HAQ-disability index)として使用される（表 2）。各領域ごとに 2～3 個の質問があり、各質問事項に関して、何の困難もなくできる（0 点）、少し困難だができる（1 点）、かなり困難だができる（2 点）、全くできない（3 点）から選択する。各領域のなかで最も高い点数を合計して 8 で割ったものが HAQ（スコア）もしくは HAQ-DI である。0～3 点で表され、数値が大きいほど障害が強い。報告によって異なるが HAQ スコア 0.5 未満や 0.25, あるいは 0 が機能的寛解の指標として用いられている。HAQ は将来の身体機能障害、生命予後、職務能力低下、医療費、人

工関節置換術の必要性などの予測因子となることが報告されている。また臨床における最小重要差 (Minimally Clinically Important Difference : MCID)は 0.22 以上とされる<sup>13-16)</sup>。以下に日本語版 J-HAQ ; Japanese Version of the Stanford Health Assessment Questionnaire)を示す (表 2)<sup>17)</sup>。

| 領域      |                                     | 各点数 | 各領域の最高点数 |
|---------|-------------------------------------|-----|----------|
| ① 身支度   | 1.靴ひもを結び、ボタン掛けも含めて自分で身支度ができますか      |     |          |
|         | 2.自分で洗髪ができますか                       |     |          |
| ② 起立    | 1.椅子(肘掛けがなく背もたれが垂直)から立ち上がれますか?      |     |          |
|         | 2.就寝、起床の動作ができますか?                   |     |          |
| ③ 食事    | 1.お箸をつかってごはんを口に運べますか?               |     |          |
|         | 2.いっぱい水がはいったコップを口元まで運べますか?          |     |          |
|         | 3.新しい牛乳の紙パックの口を開けることができますか?         |     |          |
| ④ 歩行    | 1.戸外での平坦な地面を歩けますか?                  |     |          |
|         | 2.階段を5段上れますか?                       |     |          |
| ⑤ 衛生    | 1.体を洗い、タオルで拭くことができますか?              |     |          |
|         | 2.浴槽につかることができますか?                   |     |          |
|         | 3.洋式トイレに座ったり立ったりできますか?              |     |          |
| ⑥ 届く範囲  | 1.頭上の棚に2L入りのペットボトルがあった場合それを下に降ろせますか |     |          |
|         | 2.腰を曲げて床にある衣類を拾い上げられますか             |     |          |
| ⑦ 握力    | 1.自動車のドアを開けられますか                    |     |          |
|         | 2.広口瓶のふたを開けられますか                    |     |          |
|         | 3.蛇口の開閉ができますか                       |     |          |
| ⑧ 家事・雑用 | 1.用事や買い物で出かけることができますか?              |     |          |
|         | 2.自動車の乗り降りができますか?                   |     |          |
|         | 3.掃除機をかけた後、庭仕事などの家事ができますか?          |     |          |

□何の困難もない(0) □いくらか困難(1) □かなり困難(2) □できない(3)

HAQ=合計点数/8

表2. J-HAQ

### mHAQ (modified Health Assessment Questionnaire)

上記の HAQ の 8 つの各領域ごとにある 2~3 個の質問事項のなかから、各領域ごとに代表的なひとつずつの質問事項 (計 8 つの質問) に絞ったもので、より簡便ではある。HAQ と同様に各項目に 4 段階 (0, 1, 2, 3 点) の点数をつけ、8 項目分を合計して 8 で割り、0~3 の数値で表す。質問項目が少ない分、HAQ に比して低値に出る傾向があることに注意<sup>16)</sup>。

- ① -1. 身支度 : 靴ひもを結び、ボタン掛けを含めて身支度ができますか?
  - ② -2. 起立 : 就寝・起床の動作ができますか?
  - ③ -2. 食事 : いっぱいに水が入っていたコップを口元まで運べますか?
  - ④ -1. 歩行 : 戸外で平坦な地面を歩けますか?
  - ⑤ -1. 衛生 : 体を洗い、タオルで拭くことができますか?
  - ⑥ -2. 届く範囲 : 腰を曲げ床にある衣類を拾い上げられますか?
  - ⑦ -3. 握力 : 蛇口の開閉ができますか?
  - ⑧ -2. 家事・雑用 : 車の乗り降りができますか?
- 何の困難もない (0) □いくらか困難(1) □かなり困難(2) □できない(3)

### MDHAQ (multi-dimensional health assessment questionnaire)

mHAQ に⑨「歩こうと思えば、3km 歩けますか？」と⑩「やる気になれば、スポーツやレクリエーションはできますか？」の 2 項目を加えた 10 項目の各 4 段階のスコア (0, 1, 2, 3) を足して 10 で割ったものが MDHAQ スコアとなる<sup>16, 18)</sup>。

### RAPID3 (routine assessment of patient index data 3)

全く診察も血液検査もすることなく、患者の訴えのみで構成される複合的疾患活動性指標である。患者の痛み VAS (0~10) と患者全般評価 (0~10) と MDHAQ (0~10) を合計して 3 で割って算出する。多くの臨床試験で RAPID3 は DAS28 や SDAI, CDAI との相関が示されている。患者の待ち時間に質問紙に記入してもらうだけで、計算は約 10 秒でできるという<sup>18)</sup>。

日常診療で、RAPID3 が圧痛・腫脹関節数や臨床検査なしで RA のタイトコントロールに役立つかと題する論文で、患者が待ち時間に質問紙に記入すれば、RAPID3 の計算は約 10 秒であり、日常診療で有用とのこと<sup>19)</sup>。

RA の他に OA, SLE, SpA, 痛風でも 2 ヶ月後の改善を検出できることが報告されている<sup>20)</sup>。

### DASH (Disability of the Arm, Shoulder, and Hand questionnaire)

上肢全体の機能を 0 (障害なし) から 100 (最大の障害) までスコアで表す評価法。臨床における最小重要差 (Minimally Clinically Important Difference :MCID)は 10.83 である<sup>21, 22)</sup>。

### SAFE-Q (Self-Administered Foot Evaluation Questionnaire)

足部足関節疾患評価法で日本整形外科学会と日本足の外科学会が合同で作成した患者による自己記入式の質問票。43 の質問項目からなり、内容は疼痛関連 (9 項目)、身体機能・日常生活の状態 (11 項目)、社会生活機能 (6 項目)、全体的健康感 (5 項目)、靴関連 (3 項目) が含まれる。このほかに選択項目として「スポーツ」に関する 9 項目がある。各質問項目の回答に 0~4 点が配分され (2 項目は VAS 評価)、5 つの各下位尺度の点数はそれぞれ 0 点から最高 100 点で、数値が大きいほど障害が少ない。JSSF スコア (日本足の外科学会足部足関節判定基準) および SF-36 との間に有意な相関があることが報告されている<sup>23)</sup>。

## BDI-II (Beck Depression Inventory-II)

うつの評価指標で、患者への質問表(10項目の質問)の結果から0~13まではうつは最小であるが、14以上は軽微から重度のうつと判断される<sup>22,24)</sup>。

## FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue)

慢性疾患の疲労に関する機能的評価指標。0から52までのスコアで表す評価法で、スコアが高いほど疲労が少ないことを示す。3~4ポイントの変化が、臨床における最小重要差 (Minimally Clinically Important Difference :MCID)とされる<sup>25,26)</sup>。

疲労は、以前はほとんどの臨床試験で評価されていなかったが、ここ10年で注目されてきている。RA患者の40-80%が疲労を感じており、RAにおける疲労は、何らかの役割の制限の36-44%、身体的および社会的機能障害の52-57%、精神的健康不調の64%、および健康状態が悪化したと感じる要因の51%を占めると報告されている<sup>27)</sup>。最近、OMERACTのコアセットにも疲労が追加された<sup>28)</sup>。

## ロコモ 25

日本整形外科学会が提唱したロコモティブシンドローム (略称 ; ロコモ) のロコモ度を移動機能の状態から判定するためのテストのひとつ。自己記入式の評価票で25の質問項目からなる。ロコモ 25 のスコアが7点以上でロコモ度 1 (移動機能の低下が始まっている状態)、16点以上でロコモ度 2 (移動機能の低下が進行しており、自立した生活ができなくなるリスクが高くなっている状態) と判定される<sup>29)</sup>。

Izawaらは、NinJaのデータベースを用いた1710例のRAを対象にした検討で、ロコモ 25のスコアが年齢、疾患期間、DAS28、およびHAQ-DIと有意に相関すること、スコア16点以上(ロコモ度2)が感度;0.716、特異度;0.661でDAS28>3.2を予測したこと、HAQ-DIおよびロコモ 25スコアのAUCはそれぞれ0.739と0.768であったと報告しロコモ 25スコアはRAの機能評価に有用な尺度であるとしている<sup>30)</sup>。

## **5. RA患者が重要視するPRO指標は?**

海外の患者団体からの報告では、患者にとって重要な健康指標が、臨床試験および実臨床の両方でほとんど評価されてないとされている。これらの指標には、痛みと機能に加えて、疲労、幸福感、睡眠、精神的苦痛、病気とうまく付き合う能力、および仕事や家族や社会生活を送る能力などが含まれる(表3)。しかしながら、いずれも短期的なアウトカムであることには注意を要する<sup>31)</sup>。



**Table 1** Frequently reported PROs in RA versus PROs proposed by different viewpoints

| Domains of health assessed by PROs | Frequency of reporting in 50 trials according to a systematic literature review (%) <sup>13</sup> | PROs in the enlarged Core Set of variables to report in RA trials <sup>14-17</sup> | Domains of health most important for patients with RA <sup>20-23</sup> |
|------------------------------------|---|--|--|
| Pain                               | 70  | Yes  | Yes  |
| Patient global assessment          | 74  | Yes  | *  |
| Functional capacity                | 90  | Yes  | Yes  |
| Fatigue                            | 4   | Yes  | Yes  |
| Health-related quality of life     | 22  |  |  |
| Psychological distress             | 4   |  | Yes  |
| Ability to cope                    | 10  |  | Yes  |
| Well-being                         | 0   |  | Yes  |
| Sleep                              | 2   |  | Yes  |
| Work and social life               | Productivity loss 2   |  | Yes  |

\*Patient global assessment is not identified as a concept that is important for patients with RA, in qualitative studies.  
PROs, patient-reported outcomes; RA, rheumatoid arthritis.

表 3. 高頻度に報告される PRO と RA 患者にとって重要な健康指標（文献 1 より引用）

## 6. 社会/支払者、製薬業界の視点から見た PRO

通常、社会や支払者は費用対効果を評価する立場であるため、治療によって発生したあるいは節約できたコストを評価したいものである。その目的で EQ-5D や SF-36 などは有効な指標であるが、患者はこれらは必ずしも自分が訴えたい内容ではないと感じているという。また、製薬業界の視点では、ライセンス取得後のマーケティングに有利になるであろう PRO 指標を臨床試験において追加することがある<sup>1)</sup>。PRO 指標を評価項目として含む臨床試験は多数報告があるが、その多くが副次評価に含まれるのみであり、主要評価項目に入っているものは少ないことにも注意が必要である。

## 7. PRO と関節破壊～PRO は長期予後の予測因子になるか？～

圧痛関節数や腫脹関節数が関節破壊の長期予後の予測因子になることはよく知られている。PRO のなかでは HAQ が身体機能障害や死亡率、健康関連資源とコストに関わる予測因子であることが示されているが、前記関節数などと独立した予測因子ではないかもしれない。ACR/EULAR の寛解基準には、関節数や CRP に加え、PRO すなわち患者全般評価 (PtGA)が入っている<sup>7)</sup>が、この基準は 1~2 年後の関節破壊と身体機能の予後予測能に基づいて作成されているので、PtGA は独立した予測因子なのかかもしれないが長期予後に関しては明らかでない。他の PRO 指標に関しては、長期予後予測に関する知見はあまりない<sup>1)</sup>。

## まとめ

RAの活動性評価においてしばしば医師と患者で評価の乖離があることが指摘されている。医師は腫脹関節数をより重視するのに対して、患者は疼痛レベルを重視する傾向があることが報告されている。PROの概念は「患者中心のケア」や、より良い「共同意思決定

(shared decision making)」などの、世界的な流れのなかで医療の分野で広く導入され、RA領域でも普及しつつある。しかし、今のところ、HAQ以外のPRO指標に関しては、長期予後予測という点では今のところエビデンスがあまりないことには注意が必要である。寛解を目指すT2Tを実践していくうえでは、あくまでエビデンスのある指標を用いて評価していくことが重要である<sup>7)</sup>。そのうえで、種々のPRO指標を適切に活用していくことは、患者の日々の苦しみを多面的に理解し、より包括的な診療に繋がる可能性がある。

#### 文献

1. Gossec L et al. Patient-reported Outcomes as End Points in Clinical Trials in Rheumatoid Arthritis. RMD Open 2015;1: e000019
2. Orbai AM et al. Patient reported outcomes in rheumatoid arthritis clinical trials. Curr Rheumatol Rep. 2015;17(4):28.
3. Bingham CO 3rd et al. Use of daily electronic patient-reported outcome (PRO) diaries in randomized controlled trials for rheumatoid arthritis: rationale and implementation. Trials. 2019, 22;20(1):182.
4. 小林和道. Patient-Centered の促進に伴う Patient Reported Outcome の新薬開発への適用に関する研究.[http://www.jpma.or.jp/opir/research/rs\\_064/paper\\_64.pdf](http://www.jpma.or.jp/opir/research/rs_064/paper_64.pdf)
5. Studenic P. et al, Discrepancies between patients and physicians in their perceptions of rheumatoid arthritis disease activity. Arthritis Rheum. 64(9), 2814-23, 2012.
6. Dougados M et al, Relative importance of doctor-reported outcomes vs patient-reported outcomes in DMARD intensification for rheumatoid arthritis: the DUO study. Rheumatology 52 (2), 391-399, 2013.
7. Felson DT et al. American College of Rheumatology; European League Against Rheumatism. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Arthritis Rheum. 2011 ;63(3):573-86.
8. 末松栄一、最新の関節リウマチの治療戦略—診断・治療・評価・治療目標—第13回博多リウマチセミナー抄録集 2012
9. Tsuchiya A et al. Estimating an EQ-5D population value set: the case of Japan. Health Econ. 2002;11(4):341–53.
10. Devlin NJ et al. EQ-5D and the EuroQol Group : past, present and future. Appl Health Econ Health Policy 2017 ; 15 (2) : 127-37.
11. Hoshi D et al. Profiles of EQ-5D utility scores in the daily practice of Japanese patients with rheumatoid arthritis; Analysis of the IORRA database. Mod Rheumatol. 2016;26(1):40-5.
12. Fukuhara S et al. Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. J Clin Epidemiol 1998; 51: 1037-44.

13. Bruce B et al. The Health Assessment Questionnaire (HAQ). *Clin Exp Rheumatol*. 2005;23:S14–8.
14. Wells GA et al. Minimum important difference between patients with rheumatoid arthritis: the patient's perspective. *J Rheumatol*. 1993;20:557–60.
15. Krishnan E et al. Normative values for the Health Assessment Questionnaire disability index: benchmarking disability in the general population. *Arthritis Rheum*. 2004;50:953–60.
16. 大村浩一郎、関節リウマチー疾患活動性の指標, リウマチ病学改定第2版、診断と治療社, p-98-104, 2016.
17. Matsuda Y et al. Validation of a Japanese version of the Stanford Health Assessment Questionnaire in 3,763 patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;49(6):784–788.
18. Qorolli M et al. Association between disease activity measured by RAPID3 and health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 39 (5), 827-834. 2019.
19. Pincus T. Can RAPID3, an index without formal joint counts or laboratory tests, serve to guide rheumatologists in tight control of rheumatoid arthritis in usual clinical care? *Bull NYU Hosp Jt Dis*, 67 (3), 254-66, 2009
20. Castrejón I et al. MDHAQ/RAPID3 to recognize improvement over 2 months in usual care of patients with osteoarthritis, systemic lupus erythematosus, spondyloarthropathy, and gout, as well as rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol*. 2013 ;19(4):169-74.
21. Imaeda T, et al; Impairment Evaluation Committee, Japanese Society for Surgery of the Hand. Validation of the Japanese Society for Surgery of the Hand version of the Disability of the Arm, Shoulder, and Hand questionnaire. *J Orthop Sci*. 2005;10(4):353-9.
22. 石川肇, 手・手関節の関節リウマチ手術の現状と未来. *臨床整形外科* 54: 1205-1212, 2019.
23. Niki H et al. Validity and reliability of a self-administered foot evaluation questionnaire (SAFE-Q). *J Orthop Sci* 2013; 18(2): 298-320.
24. Kojima M et al. Cross-cultural validation of the Beck Depression Inventory-II in Japan. *Psychiatry Res*. 2002 31;110(3):291-9.
25. Cella D et al. Validation of the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue Scale relative to other instrumentation in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2005;32:811–9.
26. Strand V et al. Tofacitinib with methotrexate in third-line treatment of patients with active rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from a phase III trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67:475–83.
27. Rupp I et al. Impact of fatigue on health-related quality of life in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;51:578-85.
28. Kirwan JR et al. Patient perspective: reasons and methods for measuring fatigue in rheumatoid

arthritis. *J Rheumatol*. 2007; 34(5):1171–3

29. [https://www.joa.or.jp/public/locomo/locomo\\_pamphlet\\_2015.pdf](https://www.joa.or.jp/public/locomo/locomo_pamphlet_2015.pdf)

30. Izawa N et al. The utility of 25-question Geriatric Locomotive Function Scale for evaluating functional ability and disease activity in Japanese rheumatoid arthritis patients: A cross-sectional study using NinJa database. *Mod Rheumatol*, 2019, 29:2, 328-334.