



関節リウマチ～治療・寛解～

松本弘俊^{†§} 牛窪真理 秋谷久美子 大島久二

IRYO Vol. 65 No. 4 (227-236) 2011

キーワード：関節リウマチ，疾患修飾性抗リウマチ薬，臨床的寛解

要旨

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) の治療目標は臨床的寛解となり，早期治療を目指して RA の新分類基準が発表された．そして，RA 治療戦略の中心薬剤として非生物学的な疾患修飾性抗リウマチ薬 (Disease-modifying anti-rheumatic drugs : DMARDs) であるメトトレキサート (methotrexate) があり，生物学的 DMARDs との併用による tight control (強化療法) が臨床的寛解を見据えた治療の鍵となる．生物学的 DMARDs は，費用や様々な合併症などの問題ですべての患者に使用することは困難であるが，RA の薬物治療を日常臨床でどのように施行していくべきか，また個々の症例でどのような DMARDs を選択していくかが今後の臨床的な重要課題である．

はじめに

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) は，関節滑膜炎を病態の主座とする慢性の全身性自己免疫疾患である．30-50歳台の女性に好発し，推定70万人の患者数が存在するといわれている¹⁾．発症早期から関節破壊が進行し，破壊や変形が進行すると不可逆的な身体機能障害を引き起こし，生活の質 (Quality of life : QOL) の低下をもたらすため，

早期からの適切な治療が必要である．RA の治療には，関節破壊抑制効果が確認されている疾患修飾性抗リウマチ薬 (Disease-modifying anti-rheumatic drugs : DMARDs ; 日本語通称「ディーマーズ」) が中心となり，その中でもメトトレキサート (methotrexate : MTX) を標準的治療薬として用いることが推奨されるようになってきた²⁾．しかし，MTX でも疾患活動性や関節破壊の制御が不十分な場合には，サイトカイン (TNF- α , IL-6) や T 細胞を標的とした生物学的 DMARDs を使用して効果を挙げている³⁾．その結果，RA の治療目標は，それまでの痛みの軽減から，痛みと炎症所見の消失すなわち臨床的寛解へと変化した (図1)⁴⁾．治療の著しい進歩は，診断基準の改訂にまで及んだ．2010年にアメリカリウマチ学会 (American College of Rheumatology : ACR) とヨーロッパリウマチ学会 (European League Against Rheumatism : EULAR) で発表された新分類基準は，発症早期から進行する関節破壊の制御を目的とし，発症早期に MTX 等 DMARDs での治療開始を可能にしたものである⁵⁾．本稿では，著しく変化している RA の新たな治療とそれによる寛解について解説する．

治療薬の種類

治療薬には，非ステロイド系抗炎症薬 (non-ster-

国立病院機構東京医療センター 膠原病内科 †医師 (§現所属 東邦大学医療センター大橋病院 膠原病リウマチ科)
別刷請求先：大島久二 国立病院機構東京医療センター 副院長

〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1

(平成23年4月19日受付，平成23年5月13日受理)

Rheumatoid Arthritis : Treatment and Remission

Hirotooshi Matsumoto, Mari Ushikubo, Kumiko Akiya and Hisaji Ohshima, NHO Tokyo Medical Center

Key Words : rheumatoid arthritis, disease-modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs, clinical remission

表1 NSAIDsの化学構造による分類 (文献⁷⁾より改変)

カルボン酸系	酸 性			塩基性
	酢酸系	プロピオン酸系	エノール酸系	
サリチル酸系 アスピリン ジフルニサル	フェニル酢酸系 ジクロフェナクNa ナブメトン†	プロピオン酸系 ロキソプロフェンNa† イブプロフェン オキサプロジン ナプロキセン ケトプロフェン プラノプロフェン フルルビプロフェン チアプロフェン アルミノプロフェン ザルトプロフェン	オキシカム系 ピロキシカム アンピロキシカム† テノキシカム メロキシカム* ロルノキシカム ピラゾロン系 フェニルブタゾン オキシフェンブタゾン クロフェゾン フェプラゾン	メピリゾー 塩酸チアラミド エモルファゾン
アントラニル酸系 メフェナム酸 フルフェナム酸	アルクロフェナクNa フェンブフェン† インドール酢酸 インドメタシン アセメタシン† スリンダク† インドメタシン ファルネシル† イソキサゾール酢酸系 モフェゾラク ピラノ酢酸系 エトドラク* ヘテロ環酢酸 トルメチン			

*COX-2選択性の高いNSAIDs, †プロドラッグ

表2 NSAIDsの副作用の種類 (文献⁷⁾より改変)

共通してみられるもの	特異的にみられるもの
1) 胃腸障害*	1) アスピリン: 耳鳴**, 難聴**
2) 皮疹	2) インドメタシン: フラフラ感**, めまい**, 頭痛, パーキンソン症候群の悪化
3) 肝障害	3) イブプロフェン, スリンダク: 髄膜刺激症状
4) 腎障害	4) メフェナム酸: 溶血性貧血
5) アスピリン喘息	5) ピロキシカム: 光線過敏症
6) 造血臓器障害	6) フェニルブタゾン: 再生不良性貧血, 無顆粒球症

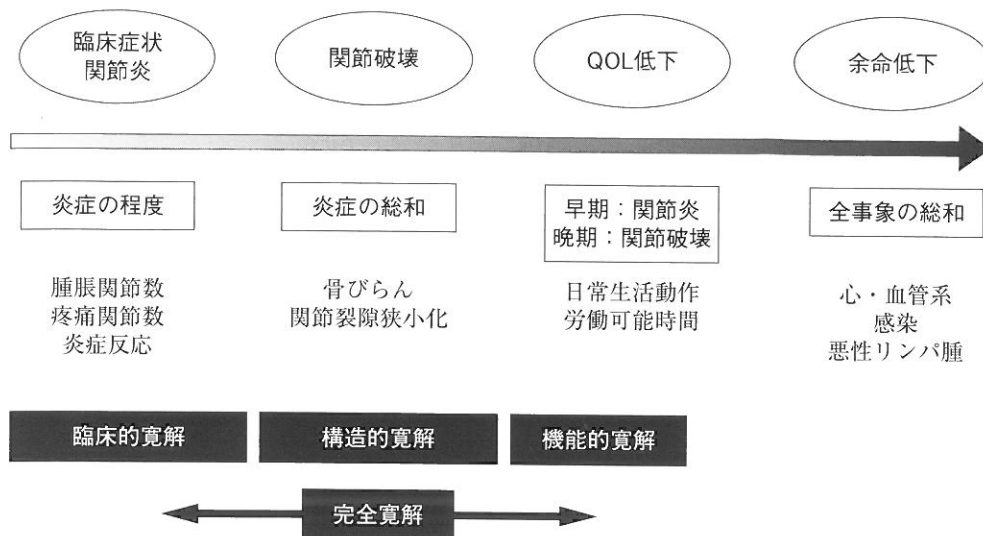
* 頻度が最も高い. ** 薬物の血中濃度に依存して出現する.

oidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs; 日本語通称「エヌセイズ」), 副腎皮質ステロイド薬 (ステロイド), DMARDsに分けられる. DMARDsは, 化学合成された非生物学的DMARDsと生物学的DMARDsに分類されるようになってきた.

1. NSAIDs (表1)

関節痛に代表される自覚症状の改善を期待して投

与する⁶⁾⁷⁾. 患者の長期予後すなわち関節破壊抑制効果は望めない. 原則として1剤のみを投与する. 投与効果の判定や投与量の調節に関しては, 患者の自覚的な疼痛や関節の圧痛をモニターして決める. NSAIDsの副作用として消化管障害と腎障害が問題視される (表2)⁷⁾. 消化管障害を軽減する作用をもつCOX-2選択的阻害薬が近年開発され, 臨床的有用性が確認されている.

図1 関節リウマチの病態と評価（文献⁴⁾より引用）

2. 副腎皮質ステロイド薬（ステロイド）

ステロイドは、RA に対して強い抗炎症効果を持ち、自覚症状の著明な改善をもたらす。早期 RA においては、少量のステロイドが RA の骨破壊の進行を防止すること、すなわち抗リウマチ効果が示されている⁸⁾⁹⁾。しかし、他の DMARDs との併用療法によりステロイド量を最少量に心がけることが必要である。副作用として、骨粗鬆症、耐糖能異常、骨壊死、易感染性、高コレステロール血症、消化管潰瘍、白内障などがある。副作用を軽減するためには、予防策を立て、早期に発見することが大切である¹⁰⁾。

3. 非生物学的 DMARDs

DMARDs とは、RA による骨関節破壊抑制効果がある薬剤群を指している。その中で化学物質として合成されたものを非生物学 DMARDs と呼んでいる。効果発現までには通常 1 から 3 カ月を要する。DMARDs は診断から 3 カ月以内に投与することが推奨されている。治療開始薬としては、疾患制御効果、継続率、骨破壊抑制、生命予後改善などにおいて MTX をこえる低分子化合物はなく、米国リウマチ学会（ACR）2008 年「RA 管理のためのガイドライン」改訂版においても、どの病期、疾患活動性においても MTX は中心的な治療として位置づけられている³⁾。

1) MTX（リウマトレックス®）

MTX はプリン、ピリジミン合成経路の阻害により核酸合成阻害効果、アデノシンの細胞外放出抑制

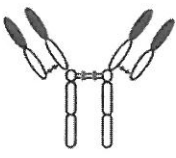
作用を通じて、細胞増殖の抑制、T 細胞のアポトーシスを促進し、抗炎症・免疫反応をもたらす。その臨床効果は効果発現が 1-2 カ月と比較的早く、効果減弱が最も少なく継続率が高く、骨破壊抑制効果は他の非生物学的 DMARDs に比較し高い。MTX は、世界的に RA 治療の第 1 選択薬であり、生物学的 DMARDs の併用療法としても有用な薬剤として位置づけられている。MTX には、投与量に関係ないアレルギー機序と考えられている副作用として、皮疹、間質性肺炎がある。間質性肺炎の頻度は約 1 % であり、乾性咳嗽が主で労作時呼吸困難や発熱で発見されることもある。膠原病による間質性肺炎合併例では使用を控えるか慎重に投与することが求められる。一方、用量依存性の副作用として、口内炎、消化器症状、骨髄抑制、肝機能障害があり、葉酸製剤の併用により改善することが多い¹¹⁾。

2) レフルノミド（アラバ®）

MTX に匹敵する DMARDs として導入された。しかし、腸管循環があるため体内での半減期が長く、また欧米に比べて日本人での間質性肺炎の副作用発症が多いことから慎重に使用することが求められる。

3) サラゾスルファピリジン（アザルフィジン EN®）

比較的早期の予後不良因子のない中等症までの症例がよい適応である。サリチル酸製剤であり、アスピリン喘息の患者では使用できない。

	インフリキシマブ	エタネルセプト	アダリムマブ	トシリズマブ
構造				
製剤	抗 TNF キメラ抗体 IgG1	可溶性 TNF 受容体 (P75) と IgG1-Fc 融合蛋白	ヒト型抗 TNF 抗体 IgG1	ヒト化抗 IL-6 受容体抗体
投与方法	3 mg/kg を 0, 2, 6 週の投与後 2 カ月ごと点滴静注	25mg を週 2 回皮下注	40 - 80mg を隔週皮下注	8 mg/kg を月 1 回静注
血中濃度	peak-through ratio 高い 半減期 8-10 日	2 - 4 週で peak 到達 半減期 4 日	2 - 4 週で peak 到達 半減期 10 - 20 日	peak-through ratio 高い 半減期 5.5 - 10 日
TNF 結合性	sTNF trimer と 1: 2 で交差結合 mTNF と最大 3: 1 結合	抗体製剤の 2 倍の on-rate sTNF trimer や mTNF と 1: 1 結合	sTNF trimer と 1: 2 で交差結合 mTNF と最大 3: 1 結合?	-
膜型 TNF 発現細胞への作用	あり	RF の存在下? 抗体製剤より弱い	あり	-
FcγR 結合性	あり	抗体製剤より 2 - 3 倍低い	あり	あり

構造の黒塗り部分はマウス由来のアミノ酸配列を示す。

図2 生物学的製剤の特性と比較 (文献¹²⁾より引用)

4) ミノサイクリン (ミノマイシン[®])

抗生物質である本剤にも疾患修飾性抗リウマチ効果のあることが知られるようになったが、我が国では RA に対する保険適応はない。他剤で効果がない場合の代替薬として用いられることがある。

5) ブシラミン (リマチル[®])

我が国で開発された SH 基製剤で D-ペニシラミンと構造的に類似するがキレート作用がない。副作用として腎障害が最も問題となるため、定期的に検尿を行い蛋白尿や血尿の出現に注意が必要である。

6) タクロリムス (プログラフ[®])

タクロリムスは、シクロスポリン A と同様にカルシニューリンのはたらきを阻害することにより、T 細胞の活性化を阻害し、RA の疾患活動性を抑制する。投与 12 時間後のトラフ値を副作用のモニタリング目的で測定することができる。

4. 生物学的 DMARDs

生物学的製剤とは、抗体やその一部を遺伝子工学により培養細胞で産生させて薬剤として治療に用いるものである。標的となる分子は、腫瘍壊死因子 α (tumor necrosis factor: TNF- α) などのサイトカイン、あるいは B 細胞や T 細胞の表面に存在する機能分子である。具体的には、TNF- α をターゲ

ットとするキメラ型モノクローナル抗体インフリキシマブ、可溶性 TNF 受容体であるエタネルセプト、完全ヒト型抗 TNF- α モノクローナル抗体のアダリムマブがある。その他にもヒト化抗ヒト IL-6 受容体モノクローナル抗体であるトシリズマブ、T 細胞活性化を阻害する CTLA 4-Ig のアバタセプトなどもある。

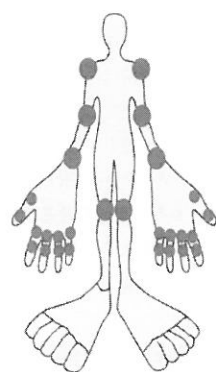
これまで抗 TNF- α 製剤の使用経験が最も多いため、使用するにはまず本剤から使用することが多い。以下にそれぞれの特性を示す¹²⁾ (図 2)。

1) インフリキシマブ (レミケード[®])

通常、体重 1 kg あたり 3 mg を 1 回の投与量として点滴静注する。初回投与後、2 週目、6 週目に投与し、以後 8 週間の間隔で投与を行う。ただし、6 週目投与以降、効果不十分であれば投与量の増量や投与間隔の短縮が可能である。これらの投与量の増量や投与間隔の短縮は段階的に行い、1 回の体重 1 kg あたり投与量の上限は、8 週間の間隔であれば 10 mg、投与間隔を短くした場合は 6 mg とする。キメラ型抗体であることから、中和抗体が産生されることがあり、二次無効の原因となる。その産生防止のために MTX の併用が必須である。

2) エタネルセプト (エンブレル[®])

通常、10-25 mg を 1 日 1 回、週に 2 回、または 25-



28 個の評価関節

現在の DAS	DAS28 改善 (治療前の DAS-現在の DAS)		
	改善 > 1.2	0.6 < 改善 ≤ 1.2	改善 ≤ 0.6
低疾患活動性 ＜3.2	反応良好	中等度反応	
中疾患活動性 3.2－5.1			
高疾患活動性 ＞5.1		反応なし	

$$\text{DAS28CRP} = 0.555 \times \sqrt{\text{圧痛関節}} + 0.284 \times \sqrt{\text{腫脹関節}} + 0.36 \times \text{LN}((\text{CRP}) \times 10 + 1) + 0.0142 \times (\text{VAS}) + 0.96$$

$$\text{DAS28ESR} = 0.555 \times \sqrt{\text{圧痛関節}} + 0.284 \times \sqrt{\text{腫脹関節}} + 0.70 \times \text{LN}((\text{ESR}) \times 10 + 1) + 0.0142 \times (\text{VAS})$$

図3 DAS28の評価関節, 計算式, 効果判定 (文献²¹⁾より引用)

50mgを1日1回, 週に1回, 皮下注射する. MTXとの併用は必須ではないが, 併用したほうが有効性は高いことから, MTXの服用ができない場合を除き併用が推奨されている.

3) アダリムマブ (ヒュミラ®)

通常は, 初回に40mgを皮下注射し, 2週目以降は40mgを1回投与として2週間隔で皮下注射する. 効果不十分な場合には1回量を80mgまで増量できる. MTXとの併用は必須ではないが, 併用したほうが有効性は高いことと中和抗体産生を抑えるために, MTXの服用ができない場合を除き併用が推奨される.

4) トシリズマブ (アクテムラ®)

我が国で唯一開発された薬剤である. 投与量は, 8mg/kgで開始, 4週に1回, 点滴静注する. 実際の適応としては, 少なくとも1剤のTNF阻害剤が効果不十分である活動性患者が最もよい適応である. またMTXの服用継続に消極的な患者 (内服後の消化器症状を認める, 肺疾患の既往のある患者) もよい適応である. しかし, 臨床試験においてMTXの併用の有効性は確認されており, MTXの服用ができない場合を除き併用が推奨される.

5) アバタセプト (オレンシア®)

2010年7月に国内で承認された生物製剤である. RAの病態にはT細胞の過剰活性化が関与している.

T細胞の活性化にはCD80/86分子とCD28分子を介した共刺激経路の活性化が必要である. 本剤は, CD80/86分子と結合し, T細胞上のCD28と競合して共刺激経路を阻害することでT細胞活性化を障害する. この作用機序は, 他の生物学的製剤とは異なり, RA発症病態の上流を阻害する. 投与量は, 500mg (体重<60kg), 750mg (60-100kg), 1,000mg (>100kg)で開始し, 4週に1回, 点滴静注する.

生物学的DMARDsの適応と注意点

生物学的DMARDsは, 強力な抗リウマチ作用と関節破壊阻止効果を有する半面, 感染症をはじめとする副作用に十分注意する必要がある. 治療対象患者は, 既存のDMARDsによってもコントロールが不良なRA患者とされる. 投与禁忌に関しては, 第一に活動性結核を含む感染症である. 本邦では, 欧米と比較して結核の有病率が高いことから厳重なスクリーニングが必要であり, 既感染であればisoniazidなどの抗結核薬の予防投与を行う. B型肝炎は, 慢性肝炎や無症候性キャリアからウイルス活性化により劇症化する危険性があるため禁忌とされる. C型肝炎は, ウイルス量や肝機能に影響しないという報告もあるが, 投与にあたっては慎重に経過観察する. うっ血性心不全の症例に関しては, NYHAⅢ度以上では禁忌, Ⅱ度以下では慎重な経過観察が必要である.

表3 疾患活動性評価の指標（文献³⁾より改変）

評価指標	スコアの範囲	疾患活動性の閾値			寛解
		低	中	高	
DAS28	0 - 9.4	≤3.2	>3.2かつ≤5.1	>5.1	<2.6
SDAI	0.1 - 86.0	≤11	>11かつ≤26	>26	≤3.3
CDAI	0 - 76.0	≤10	>10かつ≤22	>22	≤2.8
RDAI	0 - 10	≤2.2	>2.2かつ≤4.9	>4.9	
PASまたはPAS-II	0 - 10	≤1.9	>1.9かつ≤5.3	>5.3	≤0.5
RAPID	0 - 30	≤6	>6かつ≤11	>12	≤3

DAS28; disease activity score 28¹³⁾, SDAI; simplified disease activity index¹⁴⁾, CDAI; clinical disease activity index¹⁴⁾, RDAI; rheumatoid arthritis disease activity index¹⁸⁾, PAS; patient activity scale¹⁹⁾, RAPID; routine assessment patient index data²⁰⁾

表4 予後不良因子（文献³⁾より改変）

機能指標；HAQ評価での機能障害
関節外症状；血管炎，シェーグレン症候群，リウマチ肺等
血清学的因子；リウマトイド因子あるいは抗CCP抗体陽性
XP異常；骨びらの存在

疾患活動性評価

RAの活動性を評価する方法はいくつか報告されている。DAS28 (Disease activity score 28)¹³⁾が文献上は多く使用されているが，計算機が必要となる。そのため，より簡便な Simplified disease activity index (SDAI)¹⁴⁾，Clinical disease activity index (CDAI)¹⁴⁾がある。表3に挙げたその他のものもあるが，一般的ではない。

1) DAS28

DASは元来44関節の評価をもとに計算されるが，大部分の患者では28関節の評価で代用可能であり，日常診療ではより短時間でできる DAS28が使用されることが多い¹³⁾ (DAS28の計算式および28関節部位は図3参照；通常計算機で計算する)。DAS28による評価時点での疾患活動性判定を表3に示す。また日常診療において Treat to target : T2T (到達目標をもった RA 治療) で推奨された治療目標は，臨床的寛解 (DAS28では2.6未満) を達成することである。

2) SDAI および CDAI

計算機がなくても評価可能で，DAS28とも関連する SDAI が Smolen らによって2003年に提唱された。しかし，SDAI も DAS28同様 CRP を評価する必要がある，クリニックでは当日検査結果をみることが困難な場合も考えられ，検査値なしで単純計算できる疾患活動性の指標として CDAI が提唱された。これらは DAS28より短時間に評価時の疾患活動性を定量できるツールとして積極的に使用されている。

予後不良因子

RAは，約30年ほど前まで，長期的には関節が破壊されて関節機能不全に陥る疾患であった。現在でも副作用や合併症等で薬剤を十分使用できない症例では関節破壊が進む。このような将来の機能障害を予測する因子が検討されてきた (表4)。すでにある骨びらんと機能障害も予後不良因子である。その他，リウマトイド因子，抗CCP抗体等の血清学的異常，合併症を持っていることが予後不良因子として治療アルゴリズム³⁾に取り入れられている。これ以外に報告されているものとして，疼痛・腫脹関節数，血清CRP高値，高齢，女性であることがある³⁾。

治療の基本的考え方

「RA患者の治療目標は寛解である」とした T2T が掲げられるようになり，それには4つの原則と10の推奨 (表5) から構成されている¹⁵⁾¹⁶⁾。特徴と

表5 RA 治療における T2T の推奨 (文献¹⁶⁾ より引用)

全体に関わる原則	
(A)	治療は、患者と医師とが共有した決定に基づいて行うべきである。
(B)	治療の第一目標は、症状を改善し、関節破壊を予防し、身体機能や社会活動を正常化して長期にわたるQOLを最大限に保つことである。
(C)	この目的のためには炎症廃絶が最も重要である。
(D)	疾患活動性を測定することによって治療目標に合わせて治療し、RAの転帰を向上させる。
個別の推奨	
(1)	治療の第一目標は、臨床的寛解とすべきである。
(2)	臨床的寛解は、明らかな炎症活動性の症状や症候が存在しないことと定義される。
(3)	臨床的寛解が目標であるが、とくに進行例では、低活動性が代替りの目標とならざるを得ないことがある。
(4)	治療目標を達成するまでは、少なくとも3ヶ月ごとに治療薬を見直すべきである。
(5)	疾患活動性の測定とその記録は定期的に行う。中～高活動性の場合は毎月、低活動性～寛解の場合はそれ以下(3-6ヶ月ごと)でよい。
(6)	日常診療における治療方針決定のためには、関節の評価を含む確立した複合指標を使用する。
(7)	治療方針決定のためには、複合指標による疾患活動性の評価に加えて、関節破壊の変化や身体機能障害も考慮されるべきである。
(8)	治療目標が達成されたら、それを維持すべきである。
(9)	疾患活動性を測定する指標の選択や治療目標のレベルについては、合併症、患者の要因、治療薬の副作用を考慮することによって変わり得る。
(10)	治療目標やそれを達成するための治療方針は、リウマチ専門医の指導下で患者に適切に情報を提供する。

しては、“治療目標は臨床的寛解と低疾患活動性である”と明確に推奨された点が挙げられる。臨床的寛解とは、疾患活動性による臨床症状・徴候が消失した状態と定義され、明らかな炎症が残っていないとされている¹⁵⁾。

RA の治療は、わが国でも2008年にACRから提唱されたRA管理のためのガイドラインに沿って行われるようになってきた³⁾。本ガイドラインは、あくまで欧米でのRA治療を前提としたものであるが、RAを早期に診断しリハビリテーション指導を含めた患者教育を行い、同時に早期から非生物学的DMARDsを開始し、症例によっては生物学的製剤を使用する方針となっている(図4, 5)。NSAIDsと少量ステロイド薬(プレドニゾロンで1日7.5mg以下程度)は適宜併用とされる。MTXは標準的な非生物学的DMARDsであり、早期診断とMTXによる早期治療介入が治療の基本である。他の非生物学的DMARDsは、MTXが副作用のために使用で

きない時あるいは疾患活動性が低い場合に考慮する。疾患活動性の評価と予後不良因子を考慮して早期からの生物学的DMARDsによる強化療법이推奨されている。本ガイドラインでは個々の症例で必ずしもこのアルゴリズムに従う必要はなく、臨床判断の参考にとされている。

活動性の評価と治療効果判定

投薬開始後から3ヶ月ごとに治療効果判定を行い、効果不十分であれば次のステップに進むという“tight control”は、主治医の判断による薬剤変更と比べ、患者のコントロールが良好となることが示されている。具体的には、疾患活動性評価での低活動性あるいは寛解の数値(表3)を目指すのが、達成できなければ他の非生物学的DMARDsを使用したり、あるいは生物学的DMARDsの導入を試みることとなる。一方、関節の構造的評価も忘れてはならない。投与開始前、そして可能であれば半年から1

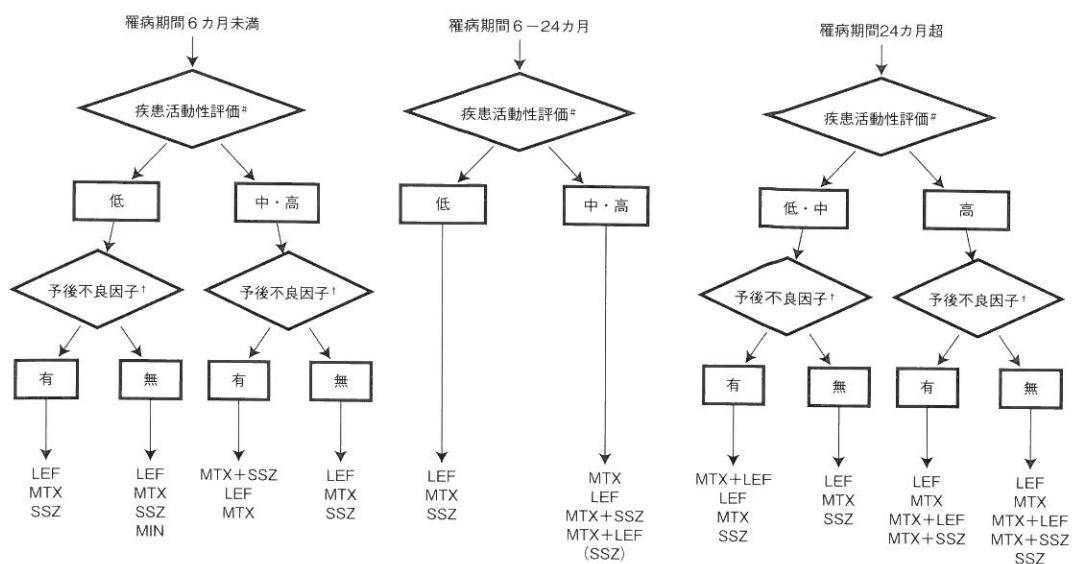


図4 罹病期間別の非生物学的 DMARDs 使用のアルゴリズム (文献³⁾より我が国で承認されている薬剤で改変)

#; 疾患活動性評価は表3のいずれかの指標を用いる. †; 予後不良因子は表4を参照. MTX; methotrexate (メトトレキサート), LEF; leflunomide (レフルノミド), SSZ; sulfasalazine (スルファサラゾピリン), MIN; minocycline (ミノサイクリン)

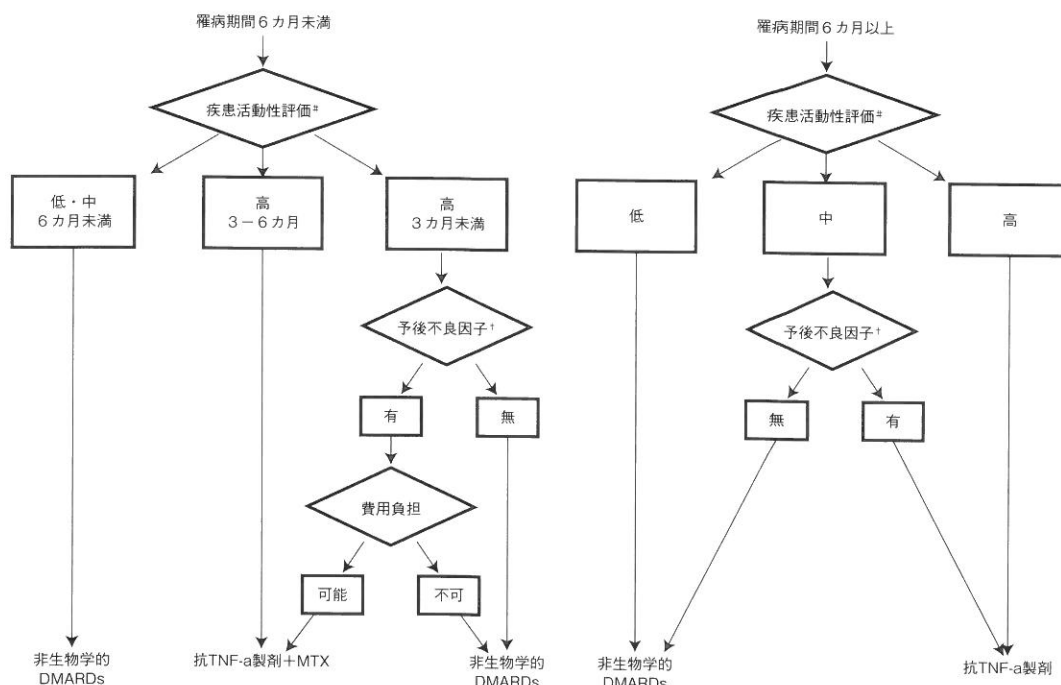


図5 罹病期間別の生物学的 DMARDs 使用のアルゴリズム (文献³⁾より我が国で承認されている薬剤で改変)

#; 疾患活動性評価は表3のいずれかの指標を用いる. †; 予後不良因子は表4を参照.

年ごとに手・足を2方向撮影し、骨びらん・関節裂隙の評価を行う。現時点ではどの程度の関節破壊の進行までがやむを得ないのかは明らかでないが、多くの臨床試験では関節破壊の進行を予防できる例が約半数までに至るようになってきている。

関節リウマチにおける臨床的寛解について

生物学的 DMARDs の登場により、RA 診療のパラダイムシフトがおき、漠然と治療をするのではなく、疾患活動性指標を使用して到達目標をもった治

表6 ACR/EULARの新しい寛解（臨床試験）の定義（文献¹⁷⁾より改変）

Booleanによる定義：以下のすべてが1以下

腫脹関節数、疼痛関節数、患者総括評価（10点満点）、血清CRP（mg/dl）

SDAIによる定義：3.3以下

腫脹関節数＋疼痛関節数＋医師総括評価（10点満点）＋患者総括評価（10点満点）
＋血清CRP（mg/dl）

療調節が必要になってきている。具体的な治療目標として臨床的寛解、画像的寛解、身体機能的寛解、ドラッグフリー寛解が挙げられる。現時点では、臨床的寛解は達成目標として日常臨床に取り入れられている。画像的寛解もほぼ臨床的寛解に沿っている。しかし、機能的寛解（関節機能がほぼ正常になる、あるいは戻ること）とドラッグフリー寛解（薬物治療が必要なくなること）は、一部の症例で達成されるが一般的治療目標としてはまだ達成が難しい。

このような中、2011年3月にACR/EULARが新たに臨床的寛解の定義を発表した¹⁷⁾（表6）。現在のDASなどの疾患活動性指標による寛解の評価は、長期的にはまだ不十分と考えられるようになり、新たなより厳しい臨床的寛解の定義としてこの基準が用いられるようになる。

まとめ

RAの早期診断が可能になり、早期からの治療開始によって関節破壊の阻止が現実の目標となってきた。とくに発症早期例に対しては、MTXを用いて積極的に治療すべきである。さらにMTX抵抗性の場合には、早期から生物学的DMARDsを積極的に導入することが推奨される。このように積極的な治療を早期から開始することがRAの寛解導入率を飛躍的に改善させ、関節予後さらには生命予後を改善するためにきわめて重要である。今後はさらにRAの治癒を目標とした治療法の確立が模索される。

[文献]

1. 鎌谷直之. RA（内科）. In：鎌谷直之, Editor. 膠原病・リウマチ診療. 東京：メジカルビュー社；2007：p23-60.
2. American College of Rheumatology Subcommittee

tee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2002；46：328-46.

3. Saag KG, Teng GG, Patkar NM et al. American College of Rheumatology 2008 Recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008；59：762-84.
4. 竹内勤. 関節リウマチ. 日内会誌 2010；99：2392-400.
5. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria：an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010；62：2569-81.
6. 伊藤澄信. NSAIDs治療のコツ-薬理学の視点から. In：水島裕 Ed. NSAIDsの使いかた. 東京：中山書店；2006：p22-5.
7. 高崎芳成. 非ステロイド系消炎鎮痛薬（NSAIDs）. In：越智隆弘, 山本一彦, 龍順之助 Ed. 診断のマニュアルとEBMに基づく治療ガイドライン. 東京：日本リウマチ財団；2004：p71-7.
8. 大島久二. ステロイド薬-適応と使い方. Med Pract 2002；19(7)：1179-83.
9. 大島久二, 秋谷久美子, 田中郁子. ステロイドをいかに使うか. 日内会誌 2009；98：2486-92.
10. 大島久二, 田中郁子, 牛窪真理ほか. 副作用-いかに対応すべきか. In：山本一彦, Editor. 改訂版ステロイド薬の選び方・使い方ハンドブック. 東京：羊土社；2011：p35-44.
11. 日本リウマチ学会 MTX診療ガイドライン策定小委員会. 葉酸の投与法. In：日本リウマチ学会 MTX診療ガイドライン策定小委員会, Editor. 関節リウマチ治療におけるメトトレキサート（MTX）診療ガイドライン. 東京：羊土社；2011：p28-31.

12. 亀田秀人, 竹内勤. 4剤の生物学的製剤をどう使い分けるか?. *Pharma Medica*. 2010 ; 28(3) : 33-37.
13. Fransen J, Stucki G, van Riel P. Rheumatoid arthritis measures : disease activity score (DAS), disease activity score-28 (DAS28), rapid assessment of disease activity in rheumatology (RADAR), and rheumatoid arthritis disease activity index (RADAI). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2003 ; 49 (Suppl 9) : S214-24.
14. Smolen JS, Han C, Bala M et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement : a detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum* 2005 ; 52 : 1020-30.
15. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW et al. Treating rheumatoid arthritis to target : recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010 ; 69 : 631-7.
16. 竹内勤. 治療戦略の進歩 Teat to Target. *治療学* 2010 ; 44 : 1081-5.
17. Felson DT, Smolen JS, Wells G et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum* 2011 ; 63 : 573-86.
18. Fransen J, Häuselmann H, Michel BA et al. Responseiveness of the self-assessed rheumatoid arthritis disease activity index to a flare of disease activity. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 53-60.
19. Wolfe F, Michaud K, Pincus T. A composite disease activity scale for clinical practice, observational studies, and clinical trials : the Patient Activity Scal(PAS/PAS-II). *J Rheumatol* 2005 ; 32 : 2410-5.
20. Pincus T, Yazici Y, Bergman M. A practical guide to scoring a Multi-Dimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ) and Routine Assessment of Patient Index Data (RAPID) scores in 10-20 seconds for use in standard clinical care, without rulers, calculators, websites or computers. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007 ; 21 : 755-87.
21. 川人豊. 関節リウマチの活動性評価とその活用法. *Med Pract* 2010 ; 27 : 2041-4.