

# 最新の関節リウマチの治療戦略—診断・治療・評価・治療目標—

末松 栄一 国立病院機構九州医療センター 膠原病内科  
(2012年、第13回博多リウマチセミナー)

はじめに

関節リウマチ (RA) の治療は、生物学的製剤の登場により著しい進歩がみられたが、それに伴い早期の的確な診断と明確な治療目標の設定がより重要となってきた。2010年から2011年にかけて米国リウマチ学会 (ACR) とヨーロッパリウマチ学会 (EULAR) は共同で ACR/EULAR RA 新分類基準<sup>1) 2)</sup> と新しい寛解基準<sup>3) 4)</sup> を発表した。ACR はさらに治療に関する 2008 年 ACR リコメンデーションの改訂版<sup>5)</sup> を発表した。これらが日常の RA 診療に応用できるかどうかの検証結果が注目されている。

## 1. 2010年 ACR/EULAR RA 新分類基準の検証

2010年 ACR/EULAR RA 新分類基準 (2010年新基準) が Arthritis & Rheumatism<sup>1)</sup> および Annals of the Rheumatic Diseases<sup>2)</sup> に掲載された。2010年新基準の主な目的は、診断未確定の新規関節滑膜炎患者から、慢性の経過で、びらん性関節炎を来す患者 (すなわち RA) を発症早期に同定し、メトトレキサート (MTX) を中心とする抗リウマチ薬 (DMARD) を速やかに開始し、関節破壊を予防することにある。

しかし、2010年新基準は欧米の9つのコホートデータを利用して作成されており、本邦における妥当性については検証されていない。そこで日本リウマチ学会では新基準検証委員会 (コホート解析作業部会, エキスパート検討作業部会) を立ち上げ、2010年新基準を本邦で用いることの有用性・妥当性を検討し、その結果が日本リウマチ学会ホームページ上に発表された<sup>6)</sup>。

表 1. ACR/EULAR RA 新分類基準 (2010年)<sup>1) 2)</sup>

- 第1段階: 他の疾患では説明できない臨床的関節滑膜炎 1 個以上
- 第2段階: 分類基準 (10 点中 6 点以上で RA と分類できる)

| 罹患関節 (腫脹または圧痛)              | スコア |  |
|-----------------------------|-----|--|
| 大関節 1カ所                     | 0点  | <b>大関節:</b> 肩関節, 肘関節, 股関節, 膝関節, 足関節  |
| 大関節 2~10カ所                  | 1点  |  |
| 小関節 1~3カ所 (大関節の罹患の有無を問わない)  | 2点  |  |
| 小関節 4~10カ所 (大関節の罹患の有無を問わない) | 3点  |  |
| 11カ所 (少なくとも1カ所以上の小関節を含む)    | 5点  |  |
| <b>血清学的因子</b>               |     | <b>小関節:</b> MCP 関節, PIP 関節, 第 2~第 5MTP 関節, 第 1IP 関節, 手関節<br>変形性関節症との鑑別のために DIP 関節, 第 1CMC 関節, 第 1MTP 関節は除外 |
| RF陰性かつAPCA陰性                | 0点  |  |
| RF低値陽性またはAPCA低値陽性           | 2点  |  |
| RF高値陽性またはAPCA高値陽性           | 3点  | <b>血清学的因子:</b><br>陰性 = 正常上限値以下<br>低値陽性 = 正常上限値超・3 倍以下<br>高値陽性 = 正常上限値の 3 倍超                                |
| <b>急性期反応物質</b>              |     | <b>炎症反応:</b> 正常/異常は各施設の臨床検査基準より判断する  |
| CRP正常かつESR正常                | 0点  |  |
| CRP異常またはESR異常               | 1点  | <b>症状の持続期間:</b> 評価実施時に存在する滑膜炎に関して、患者自身の申告に基づく滑膜炎症状 (疼痛, 腫脹, 圧痛) の持続期間                                      |
| <b>症状の持続期間</b>              |     |  |
| 6週間未満                       | 0点  |  |
| 6週間以上                       | 1点  |  |

1) コホート解析作業部会

① 早期関節炎を対象

慶應早期関節炎コホート (SAKURA : 313 例, 慶應義塾大学)

長崎早期関節炎コホート (200 例, 長崎大学)

② 確定した RA を対象

東京女子医科大学 RA 患者コホート (IORRA : 88 例)

国立病院機構相模原病院 RA 患者コホート (SACRA : 40 例)

③ 治療されている RA 患者を対象

REAL コホート (119 例, 東京医科歯科大学)

2) 慶應早期関節炎コホート (SAKURA study) における検証<sup>7)</sup>

【対象および方法】

2009 年 1 月から 2010 年 3 月までに慶應義塾大学病院リウマチ内科を、関節症状 (関節痛, こわばり, 関節腫脹) を主訴に初診し, データが揃っている 313 例を対象とした. 2010 年 3 月末までに主治医が DMARD 適応ありとした症例を RA と定義して, 2010 年新基準の分類能を検討した.

【結果】

① 2010 年新基準は感度 73.5%, 特異度 71.4%, 陽性的中度 92.5%, 陰性的中度 35.7%, 陽性尤度比 2.6 であった. 1987 年 ACR RA 分類基準 (1987 年 ACR 基準) は特異度が 92.9% と高く, 1994 年日  
 図 1. 2010 年新基準アルゴリズムにおける症例数と診断<sup>7)</sup>

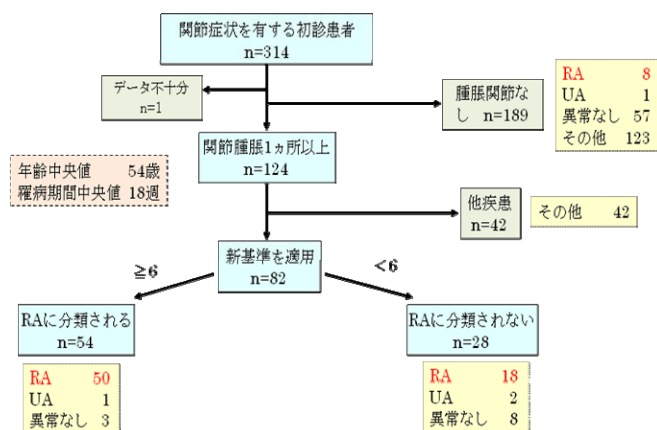


表 2. 2010 年新基準と従来の基準の比較<sup>7)</sup>

|          | 2010年新基準 | 1987年ACR基準 | 1994年早期基準 |
|----------|----------|------------|-----------|
| 感度(%)    | 73.5     | 47.1       | 89.7      |
| 特異度(%)   | 71.4     | 92.9       | 64.3      |
| 陽性的中度(%) | 92.5     | 97.0       | 93.8      |
| 陰性的中度(%) | 35.7     | 26.5       | 58.8      |
| 陽性尤度比    | 2.6      | 6.6        | 2.5       |

本リウマチ学会早期 RA 診断基準は感度が 89.7% と高かった. 2010 年新基準は 1987 年 ACR 基準と比較して感度は 26.4% 高く, 特異度は 21.5% 低かった.

② 血清反応陰性例では著しく感度が低下した. また鑑別診断が不十分であった際に, 新基準で 6 点以上となる non- RA は, RA と類似の関節炎を示す疾患, もしくは非特異的に RF 高力価かつ血沈軽度亢進の症例であった.

【結論】

2010 年新基準は感度・特異度が 70% を超え, バランスに優れている. しかし注意点もあり, この点を認識し, 熟慮したうえで適用すれば, 早期からの積極的治療介入が可能となる.

3) 長崎大学早期関節炎コホートにおける検証<sup>8)</sup>

【対象および方法】

2005 年から 2008 年の間に長崎大学病院早期関節炎クリニックを, 関節症状を主訴に初診し, 1987 年 ACR 基準やその他のリウマチ性疾患の分類基準・診断基準を満足しなかった早期関節炎患者 200 例を対象とした. フォローアップ 1 年以内にリウマチ専門医が DMARD を導入した症例を RA と定義した.

図 2. 2010 年新基準フローチャート<sup>8)</sup>

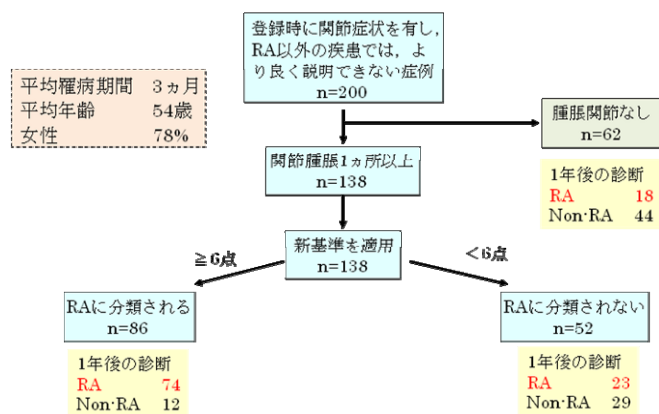


表 3. 2010 年新基準と従来の基準の比較

|          | 2010年新基準 | 1994年早期基準 |
|----------|----------|-----------|
| 感度(%)    | 76.3     | 85.6      |
| 特異度(%)   | 70.7     | 34.2      |
| 陽性的中度(%) | 86.0     | 75.5      |
| 陰性的中度(%) | 55.8     | 50.0      |
| 陽性尤度比    | 2.6      | 1.3       |

8)

【結果および結論】

1987 年 ACR 基準を満たさない早期関節炎を対象に 2010 年新基準を評価した。2010

年新基準は感度 76.3%，特異度 70.7%，陽性的中度 86.0%，陰性的中度 55.8%，陽性尤度比 2.6 であった。2010 年新基準は RA の臨床診断に有用であり，1994 年日本リウマチ学会早期 RA 診断基準よりも優れていることが示唆された。

4) 東京女子医科大学 RA 患者コホート (IORRA) における検証<sup>9)</sup>

IORRA (Institute of Rheumatology, Rheumatoid Arthritis) study

【対象および方法】

第 15 回 (2007 年 10 月) から第 19 回 (2009 年 10 月) までに IORRA に登録された患者の中で，(1) 発症 1 年以内，(2) 発症時年齢 16 歳以上をいずれも満たす患者 88 例を抽出した。IORRA 登録時ではなく，初診時診療録に遡って，X 線所見やスコアリング要素を検討した。初診時および 1～2 週後の結果説明再診時に主治医が RA と診断し，DMARD を開始した症例を RA と定義し，2010 年新基準の感度・特異度を算出した。

【結果】

RA の定義を満たした症例を RA，それ以外を non-RA としたところ，2010 年新基準の感度は 80.8%，特異度 46.7% であった。一方，1987 年 ACR 基準の感度は 43.8%，特異度 66.7% であった。

【結論】

IORRA コホートは RA 患者のアウトカム研究を主眼としたものであるため，2010 年新基準の評価には限界があるが，抗 CCP 抗体が保険収載された後の患者で，初診時の臨床所見・検査所見・診断に遡って検討した。2010 年新基準では感度 80.8%，1987 年 ACR 基準では感度 43.8% であり，新基準は旧基準より感度に優れると考えられた。

5) 国立病院機構相模原病院 RA 患者コホート (SACRA) における検証<sup>10)</sup>

SACRA : Sagamihara Clinical Support System for RA and other rheumatic diseases

#1. 感度の検証

【対象および方法】

1996 年～2002 年に国立病院 (機構) 相模原病院を未治療で初めて受診し，手・手指，足趾 X-P 上，骨びらんを認めない患者で，外来の RA 専門医が初診時または経過中に，臨床的に RA と診断した患者 40 例を対象に解析した。男性 8 例，女性 32 例，初診時までの罹病期間 0～17.4 ヶ月。

【結果】

初診時で 2010 年新基準の感度は 80.0%，1987 年 ACR 基準の感度は 62.5% であり，DMARD 開始時でそれぞれ 87.5%，80.0% であった。

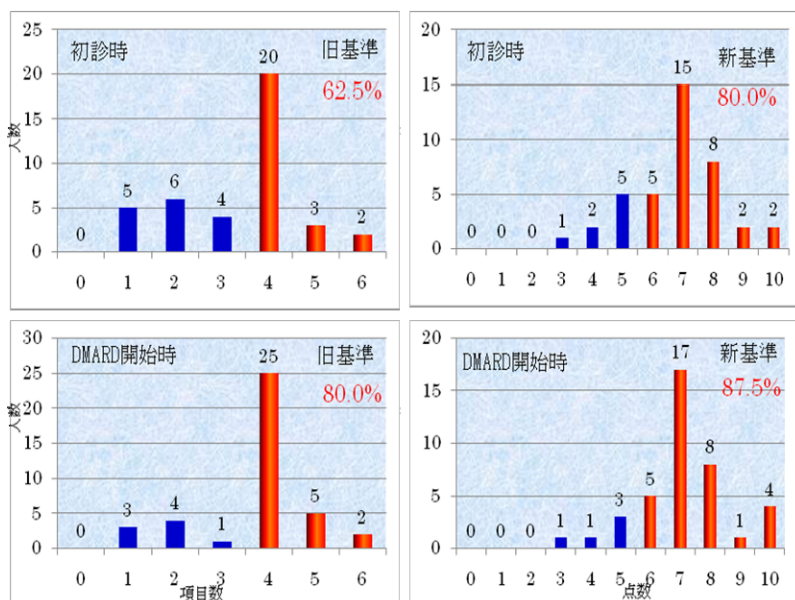


図3. 初診時およびDMARD開始時における新旧各基準充足人数分布<sup>10)</sup>

## #2. 特異度の検証

### 【対象および方法】

RA 以外の疾患が診断されている膠原病患者 100 例(男性 6 例, 女性 94 例)を対象に, 2010 年新基準の特異性を検討した。

### 【結果】

6 例(SLE3 例, SS2 例, DM1 例)が初診時に 2010 年新基準を満たしていた。

### 【結論】

2010 年新基準は RA 以外のリウマチ性疾患を除外できれば非常に有用であり, リウマチ専門医にとっては RA の分類感度上昇が期待できる半面, 一般医にとっては偽陽性の増加を来しうる可能性が懸念された。

## 6) REAL コホートにおける検証<sup>11)</sup>

REAL : Registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients on Biologics for Long-Term Safety (日本における生物学的製剤使用患者の疫学研究)

### 【対象および方法】

2007 年から 2009 年の間に, 発症 1 年未満に REAL に登録された RA 患者のうち MTX 未使用患者 119 例 (DMARD 未使用患者 93 例, 既使用患者 26 例) を対象とした。初診時 (2 回目外来受診を含む) のデータを用いて, 2010 年新基準および 1987 年 ACR 基準の感度を算出した。尚, REAL コホートの解析では, 対象患者全員が登録時に 1987 年 ACR 基準を満たし RA と診断されているため, 特異性は検討できていない。

### 【結果】

- ① DMARD 未使用群と既使用群に患者を分類し, 初診時の 2010 年新基準の感度を比較した結果, DMARD 未使用患者 93 例では 2010 年新基準の平均スコア値  $7.1 \pm 2.1$ , 感度 78.5%, 1987 年 ACR 基準の平均充足項目数  $3.8 \pm 1.4$ , 感度 65.6%であった。1994 年日本リウマチ学会早期 RA 診断基準の感度は 92.5%と最も高かった。DMARD 既使用患者 26 例の 2010 年新基準の感度は 96.2%と高かった。
- ② DMARD 未使用患者のうち, 2010 年新基準にて definite RA と分類された群とされなかった群を比較すると, 前者では小関節の罹患関節数が多く, 血清学的陽性頻度あるいは力価が高かった。
- ③ DMARD 未使用患者の中で関節炎発症から 1 年以内に DMARD を開始し, 1 剤めが MTX であった患者 38 例で検討したところ, 感度は 81.6%であった。

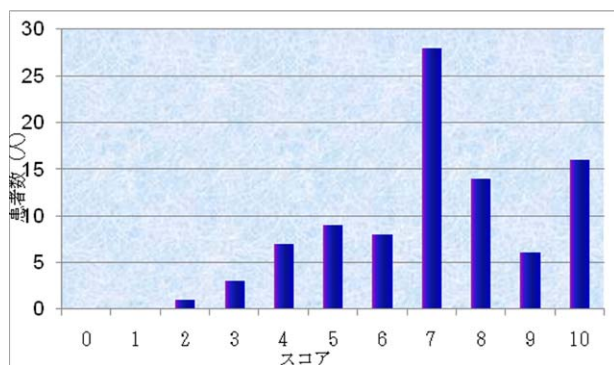


図4. DMARD 未使用患者の 2010 年新分類基準スコア値<sup>11)</sup>

## 【結論】

2010年新基準は本邦のRA患者においても十分な感度を有することが示された。また罹病期間1年未満のMTX未使用患者においてはDMARD使用歴の有無にかかわらず良好な感度を有した。

### 7) コホート解析結果のまとめ

- ① 早期関節炎コホートでは、感度73.5～76.3%、特異度70.7～71.4%、陽性尤度比2.6と良好な分類能であった。
- ② 既に治療を受けているRA患者の初診時のデータを用いた解析では、感度78.5～80.8%であった。
- ③ いずれのコホートでも1987年ACR基準と比較して2010年新基準の感度は優れていた。
- ④ 血清反応陰性、罹患関節スコア低値の症例はRAに分類されにくいことが確認された。
- ⑤ RA以外の疾患でもスコアが6点以上になる症例が認められ、2010年新基準を適用する前に、適切に他疾患を除外することの重要性が確認された。

### 8) 鑑別診断リスト

コホート解析作業部会による報告では、2010年新基準の感度は良好であるが、特異度は1987年ACR基準と比較して低かった。特異性を高めるには、他の関節炎疾患を適切に除外することが重要であると考えられた。コホート解析作業部会では、鑑別診断を補助する目的で、文献およびコホート解析結果に基づき鑑別診断リスト(表4)を作成した。2010年新基準と共にこのリストを活用することにより、早期RAのより正確な診断が期待される。

### 9) 海外における報告

表4. 鑑別診断リスト<sup>6)</sup>

| 鑑別難易度「高」: 頻度もスコア偽陽性になる可能性も比較的高い                            |
|--|
| 1. ウイルス感染に伴う関節炎(パルボウイルス、風疹ウイルスなど)                          |
| 2. 全身性結合組織病(シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、皮膚筋炎・多発性筋炎、強皮症) |
| 3. リウマチ性多発性筋痛症   |
| 4. 乾癬性関節炎  |
| 鑑別難易度「中」: 頻度は中等または高いが、スコア偽陽性の可能性は比較的低い                     |
| 1. 変形性関節症  |
| 2. 関節周囲の炎症(腱鞘炎、腱付着部炎、肩関節周囲炎、滑液包炎など)                        |
| 3. 結晶誘発性関節炎(痛風、偽痛風など)                                      |
| 4. 血清反応陰性脊椎関節症(反応性関節炎、掌蹠膿疱症性骨関節炎、強直性関節炎、炎症性腸疾患関連関節炎)       |
| 5. 全身性結合組織病(ベーチェット病、血管炎症候群、成人発症スチル病、結節性紅斑)                 |
| 6. その他のリウマチ性疾患(回帰リウマチ、サルコイドーシス、RS3PEなど)                    |
| 7. その他の疾患(更年期障害、線維筋痛症)                                     |
| 鑑別難易度「低」: 頻度もスコア偽陽性になる可能性も低い                               |
| 1. 感染に伴う関節炎(細菌性関節炎、結核性関節炎など)                               |
| 2. 全身性結合組織病(リウマチ熱、再発性多発軟骨炎など)                              |
| 3. 悪性腫瘍(腫瘍随伴症候群)   |
| 4. その他の疾患(アミロイドーシス、感染性心内膜炎、複合性局所疼痛症候群など)                   |

2010年新基準の発表以来、検証報告が相次いでいる。Van der Linden ら<sup>12)</sup>はLeiden早期関節炎クリニックに登録された2258例の患者を解析し、MTX開始をRAと定義した場合の2010年新基準の感度84%、特異度60%(1987年ACR基準ではそれぞれ61%、74%)と報告している。一方、DMARD開始をRAと定義した場合の2010年新基準の感度74%、特異度74%(1987年ACR基準ではそれぞれ54%、87%)であった。Cader ら<sup>13)</sup>は265例の早期関節炎患者を検討し、MTX使用をRAと定義した場合の

2010年新基準の感度68%,特異度72%,1987年ACR基準の感度42%,特異度88%と報告した.Britsemmerら<sup>14)</sup>も455例の早期関節炎患者の検討で2010年新基準の感度85%(MTX使用)と報告しているが,non-RAの患者にMTXが使用される頻度が高いことを指摘している.

## 2. 2011年ACR/EULAR RA新寛解基準(新寛解基準)

寛解基準はこれまで10以上が提唱されたが,近年ではDAS28による寛解基準が広く用いられてきた.しかしDAS28<2.6を達成していても,関節病変を認めていたり<sup>15)</sup>,また腫脹関節が残存している場合にはCRPが低くても関節破壊の進行がみられる例があり<sup>16)</sup>,寛解基準としての適格性が議論されていた.ACRとEULARはOMERACT(Outcome Measures in Rheumatology Initiative)との共同作業で,科学的分析・考察をもとに新寛解基準を作成した<sup>3)4)</sup>.OMERACTはリウマチ性疾患の介入試験を評価解析する有志による国際団体で,RA患者もメンバーに含まれる.

表5. 腫脹関節数とCRPからみた関節破壊の進行<sup>16)</sup>

|         |                                     | CRP ≥1                  | CRP <1                    | p value                   |
|---------|-------------------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|
| SJC ≥1  | Radiographic progression, mean ± SD | 4.2 ± 13.6              | 1.8 ± 5.6                 | <0.001<br>(Wilcoxon test) |
|         | SJC, mean ± SD (range)              | 8.7 ± 5.7<br>(1.0–27.3) | 6.15 ± 4.71<br>(1.0–23.7) |                           |
|         | CRP, mean ± SD (range)              | 2.8 ± 2.1<br>(1.0–14.5) | 0.47 ± 0.2<br>(0.1–1.0)   |                           |
| SJC <1  | Radiographic progression, mean ± SD | 0.8 ± 5.4               | 0.7 ± 4.2                 | 0.186<br>(Wilcoxon test)  |
|         | SJC, mean ± SD (range)              | 0.29 ± 0.28<br>(0–0.7)  | 0.24 ± 0.27<br>(0–0.7)    |                           |
|         | CRP, mean ± SD (range)              | 1.78 ± 0.73<br>(1–3.47) | 0.45 ± 0.19<br>(0.1–1.0)  |                           |
| p value | Wilcoxon test                       | 0.010                   | 0.004                     |                           |
|         | χ <sup>2</sup> Test                 | 0.033                   | 0.001                     |                           |

### 1) 新寛解基準策定委員会

- ① 「寛解」の定義: 関節破壊や機能障害が起こらないような臨床的寛解の状態とした.
- ② 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した. 圧痛関節痛(TJC),腫脹関節数(SJC),CRP,医師による全般VAS評価(PhGA),患者による全般VAS評価(PtGA),疼痛の6項目について,それぞれ≤1か否かのBoole型(Boolean)定義に基づく8通りの組み合わせ,ならびに指数に基づくDAS28,SDAI(simplified disease activity index)の2つを寛解基準候補とした.これらは臨床試験を対象とした寛解基準候補である.一方,CRPを用いない日常診療向けとしてBoolean基準2通りとCDAI(clinical disease activity index)を寛解基準候補とした.
- ③ 寛解基準候補を実際の臨床試験での患者データ\*(354例;TNF阻害薬によるERA試験,TEMPO試験,PREMIRE試験の3つの臨床試験のうち,MTX単独で2年以上の追跡がなされた症例に限定)に当てはめて,6ヵ月後の寛解が,追跡1~2年後のX線所見が安定する良好な転帰(ΔTSS≤0)を予測するかを検討した.
- ④ TJC,SJC,CRP,PtGAの4項目それぞれ≤1としたBoolean基準では,追跡1~2年後のX線所見が良好で関節破壊の進行が抑制された比率は寛解達成群77%,未達成群51%であり,陽性尤度比2.9(95%信頼区間1.3~6.6,p=0.006)と予測妥当性は良好であった.SDAI≤3.3も陽性尤度比3.0(1.4~4.6,p=0.003)と良好な値であり,新寛解基準に採用された.一方,DAS28は<2.6を達成できても陽性尤度比1.0(0.6~1.9,p=0.93)であり,関節破壊を来さない真の寛解になる比率は5分5分となり,寛解基準として適切でないと判断された.また日常診療ではCRPを含まないTJC,SJC,PtGA≤1としたBoolean基準の陽性尤度比は2.6(1.3~5.4,p=0.007),CDAIの陽性尤度比も2.6(1.3~5.4,p=0.006)と良好であり,共に新寛解基準に採用された.

| Candidate remission definition                     | Prevalence of good outcome in patients |                          | Positive likelihood ratio (95% CI) | P( $\chi^2$ 検定) |
|--|--|--------------------------|------------------------------------|-----------------|
|  | In remission (% , n)                   | Not in remission (% , n) |                                    |                 |
| TJC28, SJC28, CRP $\leq 1$                         | 69 (34/49)                             | 50 (154/306)             | 2.0 (1.1 to 3.6)                   | 0.01            |
| TJC28, SJC28, CRP, PhGA $\leq 1$                   | 76 (26/34)                             | 51 (162/320)             | 2.9 (1.3 to 6.2)                   | 0.004           |
| <b>TJC28, SJC28, CRP, PtGA <math>\leq 1</math></b> | <b>77 (23/30)</b>                      | <b>51 (165/325)</b>      | <b>2.9 (1.3 to 6.6)</b>            | 0.006           |
| TJC28, SJC28, CRP, pain $< 1$                      | 74 (23/31)                             | 51 (165/324)             | 2.6 (1.2 to 5.6)                   | 0.01            |
| TJC28, SJC28, CRP, PhGA, PtGA $\leq 1$             | 77 (20/26)                             | 51 (168/328)             | 2.9 (1.2 to 7.2)                   | 0.01            |
| TJC28, SJC28, CRP, PhGA, pain $\leq 1$             | 77 (20/26)                             | 51 (168/328)             | 2.9 (1.2 to 7.2)                   | 0.01            |
| TJC28, SJC28, CRP, PtGA, pain $\leq 1$             | 76 (22/29)                             | 51 (166/326)             | 2.8 (1.2 to 6.4)                   | 0.001           |
| TJC28, SJC28, CRP, PhGA, PtGA, pain $\leq 1$       | 76 (19/25)                             | 51 (169/329)             | 2.8 (1.1 to 6.8)                   | 0.02            |
| <b>DAS28 <math>&lt; 2.6</math></b>                 | <b>60 (21/35)</b>                      | <b>59 (93/157)</b>       | <b>1.0 (0.6 to 1.9)</b>            | 0.93            |
| DAS28 $< 2.0$                                      | 70 (7/10)                              | 59 (107/182)             | 1.6 (0.4 to 6.0)                   | 0.48            |
| <b>SDAI <math>\leq 3.3</math></b>                  | <b>77 (27/35)</b>                      | <b>50 (161/319)</b>      | <b>3.0 (1.4 to 6.4)</b>            | 0.003           |
| Definitions without CRP (for clinical practice)    |  |                          |                                    |                 |
| TJC28, SJC28, PhGA, PtGA $\leq 1$                  | 75 (24/32)                             | 51 (167/326)             | 2.6 (1.2 to 5.7)                   | 0.01            |
| <b>TJC28, SJC28, PtGA <math>\leq 1</math></b>      | <b>75 (27/36)</b>                      | <b>51 (164/323)</b>      | <b>2.6 (1.3 to 5.4)</b>            | 0.007           |
| <b>CDAI <math>\leq 2.8</math></b>                  | <b>75 (27/36)</b>                      | <b>51 (164/322)</b>      | <b>2.6 (1.3 to 5.4)</b>            | 0.006           |

表 6. 関節破壊の良好なアウトカム予見のための寛解基準候補とその妥当性<sup>3)4)</sup>

|  | 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 7. 2011 年 ACR/EULAR 新寛解基準<sup>3)4)</sup>

| 評価方法      | DAS28ESR(CRP)                         | SDAI                            | CDAI                            |
|-----------|---------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 高疾患活動性    | DAS28 $>5.1$ (4.1)                    | SDAI $>26$                      | CDAI $>22$                      |
| 中等度疾患活動性  | 3.2(2.7) $<$ DAS28 $\leq$ 5.1(4.1)    | 11 $<$ SDAI $\leq$ 26           | 10 $<$ CDAI $\leq$ 22           |
| 低疾患活動性    | 2.6(2.3) $\leq$ DAS28 $\leq$ 3.2(2.7) | 3.3 $<$ SDAI $\leq$ 11          | 2.8 $<$ SDAI $\leq$ 10          |
| <b>寛解</b> | <b>DAS28<math>&lt;</math>2.6(2.3)</b> | <b>SDAI<math>\leq</math>3.3</b> | <b>CDAI<math>\leq</math>2.8</b> |

表 8. 臨床的評価方法

## 2) 新寛解基準の検証

① Huscher ら<sup>17)</sup>は 2009 年に The German national database of the collaborative arthritis centre に登録された 7000 例のうち, Boolean, SDAI, DAS28 の 3 つの寛解基準を判定できる 4264 例を解析し, 比較検討した. DAS28 $<$ 2.6 34.1%, SDAI 寛解 12.2%, Boolean 寛解 6.6%と Boolean 寛解は厳格であった.

| 寛解基準   | DAS28寛解<br>DAS28ESR $<$ 2.6 | SDAI寛解<br>SDAI $\leq$ 3.3 | Boolean寛解<br>SJC, TJC, CRP (mg/dl), PtGA $\leq 1$ |
|--------|-----------------------------|---------------------------|---|
| 寛解率(%) | 34.1                        | 12.2                      | 6.6   |

表 9. 新旧 3 つの基準での寛解率<sup>17)</sup>

② Shahouri ら<sup>18)</sup> は米国 VARA コホート (1341 例) および ARCK コホート (1153 例) の解析から、DAS28 < 2.6 24.0~28.3%, SDAI 寛解 9.0%, CDAI 寛解 6.9~10.1%, Boolean 寛解 7.0%~8.9%と報告した。累積の寛解は 2~3 倍になるが、2 年以上の長期の寛解は稀 (<3%) であると報告している。

### 3. Treat to Target (T2T)

糖尿病や高血圧は慢性疾患であり、コントロールを十分に行わないと重篤な合併症の併発や身体障害を来し、アウトカムが悪化する可能性のある疾患である。したがって、これらの疾患では治療目標を明確にし、目標達成に向けた治療法 (Treat to Target, T2T) が実践されている。RA においても治療目標を明確にし、目標達成に向けてタイトコントロールを行う治療戦略を、標準的な RA 治療に組み入れるべきであるという提言がなされるようになった。RA における T2T は①治療目標を設定すること、②疾患活動性を定期的にモニターすること、③関節所見を含む総合的疾患活動性指標を用いること、④目標達成しない場合は治療変更することから成り立ち、国際的なコンセンサスを世界的に普及させる目的で、Prof. J. Smolen を中心とした T2T Initiative によって、T2T リコメンデーション<sup>19)</sup> が策定された。

| 基本的な考え方 |  |
|---------|--|
| A       | 関節リウマチの治療は、患者とリウマチ医の合意に基づいて行われるべきである。  |
| B       | 関節リウマチの主要な治療ゴールは、症状のコントロール、関節破壊などの構造的変化の抑制、身体機能の正常化、社会活動への参加を通じて、患者の長期的QOLを最大限まで改善することである。 |
| C       | 炎症を取り除くことが、治療ゴールを達成するためにもっとも重要である。   |
| D       | 疾患活動性の評価とそれに基づく治療の適正化による「目標達成に向けた治療 (Treat to Target)」は、関節リウマチのアウトカム改善に最も効果的である。           |
| ステートメント |  |
| 1       | 関節リウマチ治療の目標は、まず臨床的寛解を達成することである。  |
| 2       | 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する。   |
| 3       | 寛解を明確な治療目標とすべきであるが、現時点では、進行した患者や長期罹病患者は、低疾患活動性が当面の目標となりうる。                                 |
| 4       | 治療目標が達成されるまで、薬物療法は少なくとも3か月ごとに見直すべきである。   |
| 5       | 疾患活動性の評価は、中~高疾患活動性の患者では毎月、低疾患活動性または寛解が維持されている患者では3~6か月ごとに、定期的実施し記録しなければならない。               |
| 6       | 日常診療における治療方針の決定には、関節所見を含む総合的疾患活動性指標を用いて評価する必要がある。  |
| 7       | 治療方針の決定には、総合的疾患活動性の評価に加えて関節破壊などの構造的変化及び身体機能障害もあわせて考慮すべきである。                                |
| 8       | 設定した治療目標は、疾病の全経過を通じて維持すべきである。  |
| 9       | 疾患活動性指標の選択や治療目標値の設定には、合併症、患者要因、薬剤関連リスクなどを考慮する。   |
| 10      | 患者は、リウマチ医の指導のもとに、「目標達成に向けた治療 (Treat to Target)」について適切に説明を受けるべきである。                         |

表 10. T2T リコメンデーション (日本語版)<sup>20)</sup>

T2T の基本的考え方には患者と医師が共同で治療方針を決定することや、ステートメントには患者が治療に関して適切に説明を受けることの重要性が記載されており、患者がまず T2T リコメンデーションを理解する必要があった。そこで、患者代表を含めた委員会で患者版<sup>21) 22)</sup> が作成された。



原文の意味を変えずに長文を箇条書きにまとめる、あるいは用語解説を加えるなどの工夫がみられている。

#### 4. 2012ACR RA リコメンデーション<sup>5)</sup>

|   |              |  |
|---|--------------|--|
| 1 | 罹病期間         | 6カ月未満→Early RA<br>6カ月以上→Established RA   |
| 2 | 予後不良の臨床的マーカー | 関節外症状(血管炎, リウマチ肺等)<br>レントゲンによるerosion<br>機能制限(HAQスコア等)<br>リウマトイド因子もしくは抗CCP抗体陽性 |
| 3 | DMARDs       | ハイドロキシクロロキン<br>レフルノマイド<br>メトレキサート<br>ミノマイシン<br>スルファラジン                         |

表 11. 用語の説明<sup>5)</sup>

2011ACRにて2008ACR RA リコメンデーションの改訂版が発表された。2008年版と同様の方法で作成され、3つの生物学的製剤(トシリズマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ)の追加、DMARDや生物学的製剤の上乗せや切り替え、高リスク患者における生物学的製剤の使用方法などが発表された。罹病期間は early (6カ月未満)と

established (6カ月以上)の2つに分けられ、

それぞれにおいて疾患活動性、予後不良因子をふまえた薬物療法のアルゴリズムが説明された。

図 5. 2012ACR リコメンデーション: 早期(6カ月未満)<sup>5)</sup>

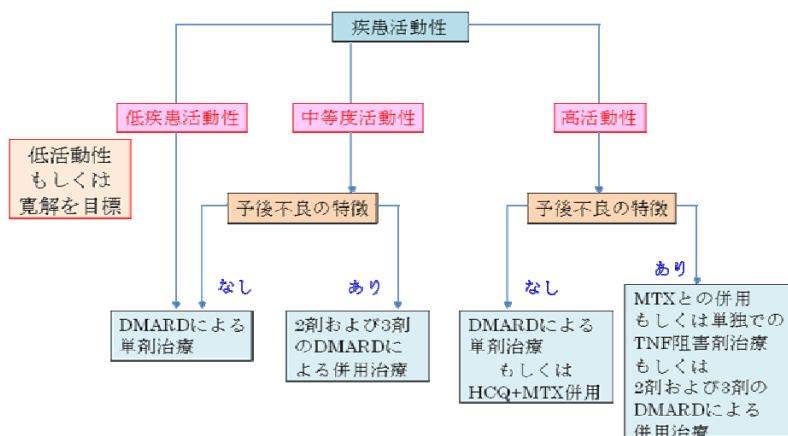
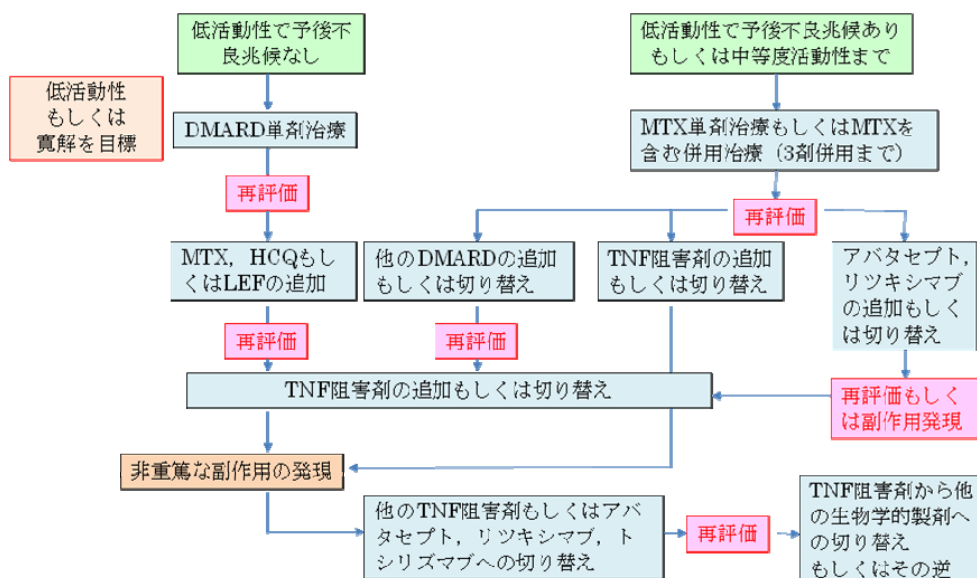


図 6. 2012ACR リコメンデーション: 長期(6カ月以上)<sup>5)</sup>



おわりに

2010年新基準に関して多くの検証がなされた。感度は高いが特異度が低いとの結論が多く、鑑別疾患に対する十分な知識が必要とされる。また新寛解基準については、特に Boolean 寛解基準は厳しく、日常診療でこの基準に達するのは10%以下が実際の状況と思われる。T2Tを用いた早期からのタイトコントロールが重要であり、リウマチ診療により高い知識・臨床力が要求されるであろう。2012ACR RA リコメンデーションはDMARDにヒドロキシクロロキンやミノマイシンが含まれ、また副腎皮質ステロイド剤に関する記載がない等、本邦のリウマチ日常診療との若干の違いを感じるが、迅速かつ系統的な薬剤切り替えのアルゴリズム等は注目される。

#### 文献

1. Aletaha D et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2010;62: 2569-2581.
2. Aletaha D et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010;69: 1580-1588
3. Felson DT et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Arthritis Rheum* 2011;63:573-586.
4. Felson DT et al. American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2011;70:404-413.
5. Singh J et al. 2012 Update of the 2008 ACR recommendations for the treatment of RA (ACR2011, Chicago)
6. 竹内 勤. 日本リウマチ学会新基準検証委員会報告書 2011.
7. 金子祐子. SAKURA コホートによる検証. *分子リウマチ治療* 2011;4:182-185.  
(日本リウマチ学会新基準検証委員会コホート解析作業部会報告書 p8-p15, 2011)
8. 玉井慎美, 川上 純. 長崎大学早期関節炎コホートにおける検証. *分子リウマチ治療* 2011;4:179-181.  
(日本リウマチ学会新基準検証委員会コホート解析作業部会報告書 p16-p18, 2011)
9. 中島亜矢子. IORRA コホートによる検証分子リウマチ治療 2011;4:186-188.  
(日本リウマチ学会新基準検証委員会コホート解析作業部会報告書 p19-p23, 2011)
10. 松井利治. 相模原病院リウマチデータベース(SACRA)による検証. *分子リウマチ治療* 2011;4:189-192.  
(日本リウマチ学会新基準検証委員会コホート解析作業部会報告書 p24-p28, 2011)
11. 針谷正祥 他. REAL コホートによる検証. *分子リウマチ治療* 2011;4:193-196.  
(日本リウマチ学会新基準検証委員会コホート解析作業部会報告書 p29-p35, 2011)
12. Van der Linden MPM et al. Classification of rheumatoid arthritis: comparison of the 1987 American College of Rheumatology criteria and the 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum* 2011;63:37-42.
13. Cader MZ et al. Performance of the 2010 ACR/EULAR criteria for rheumatoid arthritis: comparison with 1987 ACR criteria in a very early synovitis cohort. *Ann Rheum Dis* 2011;70:949-955.
14. Britsemmer K et al. Validation of the 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis: slight improvement over the 1987 ACR criteria. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1468-1470.
15. Makinen H et al. Is DAS28 an appropriate tool to assess remission in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis*

2005;64:1410-1413.

16. Aletaha D et al. Rheumatoid arthritis near remission: clinical rather than laboratory inflammation is associated with radiographic progression. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1975-1980.
17. Huscher D et al. Performance of the new ACR/EULAR remission criteria compared to DAS28 remission in unselected real-life patients with rheumatoid arthritis (EULAR2011, London)
18. Shahouri SH et al. Remission of rheumatoid arthritis in clinical practice. *Arthritis Rheum* 2011;63:3204-3215.
19. Smolen JS et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010;69:631-637.
20. 竹内 勤. 治療戦略の進歩 Treat to Target. *治療学* 2010;44:21-25.
21. De Wit MPT et al. Treating rheumatoid arthritis to target: the patient version of the international recommendation. *Ann Rheum Dis* 2011;70:891-896.
22. 竹内 勤. 関節リウマチ治療における患者版 T2T リコメンデーション. *リウマチ科* 2011;46:297-302.