近畿大医誌（Med J Kinki Univ）第40巻３，４号　113～121　2015

研修医のための教育講座

関節リウマチの診断と治療

木下浩二

近畿大学医学部堺病院膠原病内科

Diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis

Koji Kinoshita

Department of Rheumatology Sakai hospital Kinki University Faculty of Medicine

抄録

関節リウマチの治療は，生物学的製剤の登場をきっかけに大きく様変わりした．関節破壊の進行が従来考えられていたのより比較的早期に急速に進むことが分かったこともあり早期診断，早期治療が重要視されることとなった結果，旧来の分類基準では不都合が生じるようになり，アメリカ，欧州リウマチ学会の共同作業により2010年に新しく分類基準が作成された．その後も新規薬剤の開発が続き，現在生物学的製剤７剤に加えJAK阻害薬なども登場している．また疾患活動性の抑制と長期予後の改善を目的とした治療アルゴニズムが作成されるとともにより客観的な指標による活動性の評価が行われるようになった．

１．初めに

関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）診療は，この10数年来のメトトレキサート（methotrexate：MTX）の抗リウマチ薬としての確立，生物学的製剤の導入により飛躍的に進歩を遂げ，それに伴い，以前の治療薬では，疼痛の軽減はできても骨破壊までは改善できず，治療目標が臨床的寛解といった短期的なQOL改善にとどまっていたものが，疼痛軽減のみならず骨破壊の防止，構造的・臨床的寛解といった長期的QOL改善へと大きくパラダイムシフトしていくこととなった．ここでは，新しく改訂された分類基準や治療薬，診療ガイドライン，さらには治療効果判定基準について概説していきたい．

２．RA分類基準の改定

かつてはRAの関節破壊は年余にわたって徐々に進行していくものと考えられていたが，実際には，発症後２年以内に関節破壊が急速に進行することが大規模な疫学的調査で明らかとなった[1]．さらに早期ほど薬剤の効果が得られ寛解に導入しやすく機能障害を軽減できることや，逆に進行例や高齢者では合併症も多く薬剤が使いにくく副作用も出やすいことなどが明らかにされるにつれ，関節の機能障害防止を目的とした発症早期の治療介入が重要視されるようになりこの時期をwindows of opportunityと呼ぶこととなった（図１）．しかし早期診断ということでは，従来使用されていたアメリカリウマチ学会（American College of Rheumatology：ACR）のRA旧分類基準（表１）ではX線所見の異常やリウマトイド結節の存在など発症早期には認めにくい項目

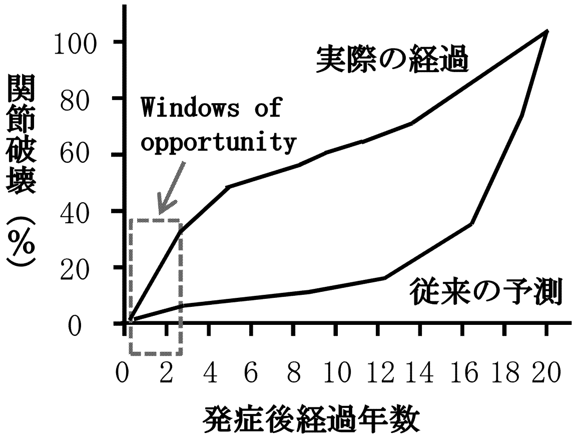

図１　RAの経過年数による関節破壊の推移

表１ 関節リウマチ旧分類基準（1987年 ACR）

１．朝のこわばり	少なくとも１時間以上
２．３カ所以上での関節炎	左右の PIP，MCP，手，肘，膝，足首，MTP の内３関節領域以上
３．手の関節炎	手関節，MCP，PIP の少なくとも１か所
４．左右対称性関節炎	PIP，MCP，MTP は完全に対称でなくても可
５．リウマトイド結節	傍関節部位の皮下結節
６．リウマトイド因子	陽性
７．X 線所見の変化	手指関節の骨びらん，骨萎縮

上記７項目中４項目を満たせば RA と分類する
６週間以上継続する必要あり

表２ 2010年 ACR/EULAR 新分類基準

腫脹または圧痛関節（０～５点）	スコア
１個の中～大関節	０点
２-10個の中～大関節	１点
１-３個の小関節	２点
４-10個の小関節	３点
11関節以上（少なくとも１つは小関節）	５点
リウマトイド因子 or 抗 CCP 抗体	
いずれも陰性	０点
いずれかが低値	２点
いずれかが高値	３点
罹病期間	
<6 週	０点
≧6 週	１点
急性期蛋白（CRP or 血沈）	
いずれも正常	０点
異常値	１点

対象患者：少なくとも１つの腫脹関節を有する．滑膜炎が他の疾患では説明できない．
Definite RA：合計スコア６点以上

表３ ACR/EULAR 新分類基準使用時の鑑別診断リスト

鑑別難易度	鑑別すべき疾患
高	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，SLE，MCTD，皮膚筋炎/多発性筋炎，全身性強皮症）
	３．リウマチ性多発筋痛症
	４．乾癬性関節炎
中	１．変形性関節症
	２．関節周囲の疾患（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炎（反応性関節炎，掌蹠膿疱症性骨関節炎，強直性脊椎炎，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，成人スティル病，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）
低	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）

が含まれていることや抗 CCP 抗体が含まれていないことから RA の早期診断には不向きであることが分かり[2]，2010年にアメリカリウマチ学会（ACR）と欧州リウマチ学会（European League Against Rheumatism：EULAR）の共同作業により新しい分類基準が作成された[3-5]（表２）．この基準では１か所でも腫脹関節を認めた場合，一定の条件を満たせば発症後６週間以内でも RA と診断することが可能であるが，表３に挙げたような他の疾患の可能性をあらかじめ除外することが前提条件としてある．ここでうまく除外診断ができないと疑陽性が多く出ることとなるため，慎重な鑑別診断が必要となり，鑑別が困難な場合はリウマチ専門医にコンサルトすることが望ましい．評価項目として罹患関節数，血清学的因子，急性期反応物質，罹病期間の４項目それぞれをスコア化して合計６点以上あれば RA と診断できるとした．

３．血清免疫学的検査

１）リウマトイド因子（Rheumatoid factor：RF）

RF は変性 IgG の Fc 部分に対する IgM クラスの自己抗体である．RA 患者の血清の約80%に検出されるが，RA 患者以外でも他の膠原病，細菌性心内膜炎，慢性肝炎，肝硬変，多発性骨髄腫等で陽性となり特異度が十分ではない．また，早期 RA での陽性率が50%程度であり，早期診断のマーカーとしては十分ではないなどの注意点もある．

２）抗 CCP 抗体（抗シトルリン化環状ペプチド抗体，cyclic citrullinated peptide：CCP）

RA に特異的な自己抗体であり（感度約80%，特異度約90%），RF に比べ他の疾患で陽性になる率が低く診断的意義が高い．また，高値であるほど関節破壊が進行しやすく関節予後に相関するが，RA の活動性とはあまり相関しないとされている．

３）MMP-3（matrixmetalloproteinase-3）

滑膜細胞から分泌される蛋白分解酵素であり，滑膜細胞増殖の程度と比例するといわれ，CRP や血沈といった他の炎症マーカーより関節炎の程度を鋭敏に反映する．

４．RA の画像診断

RA は関節滑膜の炎症の結果，関節破壊を来し構造破壊に至る疾患であり，各種画像検査によって関節局所の活動性，破壊の程度をより正確に評価することは RA の診断のみならず治療を過不足なく行っていく上においても重要であることは言うまでもない．画像診断のポイントとしては滑膜の炎症の評価と関節の構造破壊の評価を行うことであるが，その目的に応じてそれぞれの検査法を使い分けていく必要がある．現在 RA に用いられている主な検査法として単純Ｘ線撮影，関節エコー検査，MRI 検査がある．

１）単純Ｘ線撮影

関節破壊を評価する方法として現在でもスタンダードな方法である．撮影コストも安価であり，施設間でのばらつきも少なく，豊富なデータと臨床経験があり評価法が確立されている．Ｘ線検査でみられる変化としては，骨萎縮，びらん，関節裂隙の狭小化，骨変形，亜脱臼，強直などがある．Ｘ線検査による分類方法としては，Steinbrocker による stage 分類（表４）[6]，Larsen による grade 分類（表５）[7]，Sharp スコア変法[8] などがある．特に Sharp スコア変法は臨床試験特に薬効評価について頻用されている．一方でＸ線検査は早期診断や炎症の活動性評価には適しておらず，関節エコー検査や MRI 検査と組み合わせていく必要がある．また頻回撮影に当たっては被爆の問題がある．

２）関節エコー検査

超音波ビームは骨を通過しないため骨内部の評価には適さないが，皮膚から軟部組織，骨表までの性状を明瞭に描出できることから関節エコーでは滑膜炎の的確な評価が可能である．まずはグレースケール所見にて滑膜肥厚の有無を確認し，肥厚があれば滑膜炎の存在が示唆され，さらにパワードップラー所見により血流シグナルを認めれば活動性炎症所見ありと判断でき，新旧の滑膜炎の判断が可能となる．最近，日本リウマチ学会により関節エコー撮像法ガイドラインが作成されその評価方法も標準化されてきている[9]．ただし，まだ経験数により検者間でばらつきがある，検査機器により画像解析度に優劣が多少ある，骨栄養血管にバリエーションがあり個人差が大きい，室温が低いと炎症シグナルは低下し過小評価となりやすい，大関節（股関節，膝関節）は炎症シグナルが拾い難く評価が難しいなど注意すべき点がある．

表４　Steinbrocker の stage 分類

stage Ⅰ （初期）	１．Ｘ線上に骨破壊像はない ２．Ｘ線学的骨粗鬆症はあってもよい
stage Ⅱ （中等期）	１．Ｘ線学的に骨粗鬆症あり，軽度の軟骨あるいは軟骨下骨の破壊を伴ってもよい． ２．関節運動は制限されていてもよいが，関節変形はない
Stage Ⅲ （高度進行期）	１．骨粗鬆症に加え，Ｘ線学的に軟骨および骨の破壊がある ２．亜脱臼，尺側偏位，あるいは過伸展のような関節変形があるが，線維性または骨性強直は伴わない
stage Ⅳ （末期）	１．線維性あるいは骨性強直がある ２．それ以外は stage Ⅲの基準を満たす

表５　Larsen の Grade 分類

Grade 0 正常	辺縁部骨化など，関節炎と関係のない変化はあってもよい．
Grade Ⅰ 軽度の異常	関節周辺部軟部組織腫脹，関節周囲の骨萎縮，軽度の関節裂隙狭小化のうち一つ以上が存在．
Grade Ⅱ 初期変化	小びらんと関節裂隙狭小化をみる．荷重関節の骨びらんは除外する．
Grade Ⅲ 中等度破壊性変化	骨びらんと関節裂隙狭小化があり，侵食像はいずれの関節にもみられる．
Grade Ⅳ 高度破壊性変化	骨びらんと関節裂隙狭小化があり，荷重関節に骨変形をみるもの．
Grade Ⅴ ムチランス型変形	本来の関節構造が消失し，荷重関節に著しい変化を見る． 脱臼や骨性強直は分類には考慮しない．

３）MRI 検査

骨病変の評価に優れ，骨びらんの検出感度は，単純Ｘ線検査を上回り，骨びらんの前段階と考えられている骨髄浮腫も検出可能である．さらに造影剤を用いた検査により，活動性のある滑膜パンヌスか活動性のないあるいは繊維性滑膜かを区別することが可能である．ただしコストが高価であり，頻回の撮影には適さない．

５．RA の治療薬

RA 治療の中心は，疾患活動性の制御と長期予後

の改善を目的に投与する非ステロイド性消炎鎮痛薬（Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug：NSAID），抗リウマチ薬（Disease modifying anti-rheumatic drug：DMARD），生物学的製剤，ステロイドであり，この4種類の薬剤をどの時点でどのように投与するかの治療アルゴリズムが治療方針では重要である．

１）NSAID

NSAIDはシクロオキシゲナーゼ（cycooxygenase：COX）の酵素活性を阻害することによりプロスタグランジン（prostaglandin：PG）の産生を抑制し効果を発揮する．鎮痛効果は認められるが抗炎症効果は極めて少ない，また関節破壊抑制効果もないことから補助的治療薬として使用し症状が軽減消退すれば減量中止すべきである．さらに使用中は消化器障害，腎障害，肝障害，心血管障害等の副作用に十分注意する必要がある．近年抗炎症薬の作用機序が解明されるようになり，消化器系の副作用の少ないCOX-2阻害薬が開発され使われる傾向にある．

２）ステロイド

ステロイド薬であるグルココルチコイドは，生理的には視床下部-下垂体-副腎系のエフェクター分子として副腎皮質より分泌される内分泌ホルモンである．グルココルチコイドは糖代謝，心血管系，水電解質代謝，免疫系，神経系など多くの生体システムの制御に重要な働きをしている．ステロイドは細胞膜を通過し，細胞質内のグルココルチコイド受容体蛋白（GR）と結合し，活性型になったGRは核に移行し，種々の遺伝子発現を誘導，あるいは抑制することにより抗炎症作用を発現する．1949年RAに初めて使われ，劇的な効果をもたらし，以後，改良が加えられ現在数種類のステロイドがその特徴に応じて使用されている．抗炎症効果は極めて強力で，関節破壊阻害効果もある程度認められているが[10-12]，長期投与による副作用（感染症，骨粗鬆症，動脈硬化病変，消化器障害，糖尿病，高血圧症等）が大きな問題となっていることから第一選択薬ではなく，炎症所見が非常に強い例や妊婦あるいは何らかの理由でDMARDが十分使えない例などに補助的使用に徹するべきである．またその場合もプレドニゾロン換算で5 mg/日以下が望ましい．尚，RAに血管炎あるいは間質性肺炎など重篤な関節外病変を合併している場合は中等量から大量のステロイド薬の適応となる．

３）DMARD

DMARDとは免疫異常を制御して関節の炎症や活動性を抑制する薬剤の総称であり，RA治療の基軸とされている．古くは注射金製剤から始まり，現在ではMTXがその中心となっている（表６）．一般的にRAの罹病期間が短いほどDMARDの効果が高く，RAの診断がつけば使用禁忌事項がない限り早期からの導入（RAの診断より3カ月以内）が勧められている．DMARDの臨床的特徴としては，投与開始後約1か月前後で効果が表れてくること（効果発現の遅効性），患者によって効果を認める人と認めない人がいること（レスポンダーとノンレスポンダー），当初効果を認めていても約2～5年で効果減弱してくることがあること（エスケープ現象）などがある．また，他の薬剤に比べ皮疹，肝障害，胃腸障害，蛋白尿等の副作用の発現率が比較的高いことが知られている．

表６　我が国で承認されているDMARD

一般名	商品名	推奨の強さ	特徴
金チオリンゴ酸ナトリウム	シオゾール	弱い	最も古いDMARD，皮膚粘膜障害と血液障害に注意
D-ペニシラミン	メタルカプターゼ	―	重金属のキレート薬，高用量で副作用多い
オーラノフィン	リドーラ	―	経口金製剤
ロベンザリッド	カルフェニール	―	効果弱い
ブシラミン	リマチル	弱い	日本のみで使用，蛋白尿に注意
ミゾリビン	ブレディニン	―	効果弱い，高尿酸血症
アクタリット	オークル	―	効果弱い
サラゾスルファピリジン	アザルフィジン	強い	効果強く早期に反応する例あり
メトトレキサート	メトレート リウマトレックス	強い	アンカードラッグ，時に重篤な副作用あり（間質性肺炎，骨髄抑制）
レフルノミド	アラバ	弱い	間質性肺炎が起こりやすい
タクロリムス	プログラフ	弱い	腎障害，耐糖能異常，高血圧症
イグラチモド	コルベット ケアラム	弱い	MTX効果不十分例に用いる．肝障害，胃腸障害
トファシチニブ	ゼルヤンツ	―	JAK阻害薬

推奨の強さ：関節リウマチ診療ガイドライン2014に基づく

① MTX

MTX は高い有効率と継続率，疾患活動性抑制効果，骨破壊抑制効果，生活機能改善効果，生命予後改善効果のすべてを兼ね備えた唯一の DMARD であり，RA 治療の第一選択薬とされアンカードラッグとなっている．日本リウマチ学会は2011年 RA 治療における MTX 診療ガイドラインを作成している[13]．用法用量としては，週 1 回投与にて 6 mg から開始し 4 ～ 8 週経過しても効果が不十分であれば漸増していく．忍容性に問題なければ16 mg/週まで増量可能である．葉酸製剤の併用投与は，用量依存性副作用の予防・治療に有効であり，必要に応じて考慮する．MTX 8 mg/週以上投与する際や副作用リスクが高い症例では，葉酸併用投与が強く勧められる．葉酸製剤は 5 mg/週以内を，MTX 最終投与後 1 ～ 2 日後に投与する．葉酸製剤は，通常，フォリアミン® を使用するが，重篤な副作用発現時には，活性型葉酸製剤ロイコボリン® を使用する．腎機能障害，肺障害，高齢，低アルブミン血症，多剤投与などの危険因子がある場合は副作用の発現リスクが高まるため，慎重投与とともに予防対策を十分にとる必要がある．代表的な MTX の副作用としては，間質性肺炎（MTX 肺炎），骨髄障害，感染症（肺炎，結核），肝障害（HBV 再活性化を含む），リンパ増殖性疾患（偽リンパ腫）などがあり，発生時は直ちに MTX を中止するとともに各副作用に応じ適切な対処を行う．MTX が禁忌なのは，妊婦，授乳婦，重症感染症，血液障害，過去 5 年以内のリンパ増殖性疾患の既往，肝障害，活動性ウイルス性肝炎，腎障害，呼吸障害などである．

② サラゾスルファピリジン（Salazosulfapyridine：SASP）

欧米を中心としたエビデンスが豊富で，臨床症状改善および骨破壊抑制効果において一定の有効性が認められており，投与開始 1 ～ 2 か月で効果が表れる．副作用として皮疹，胃腸障害，肝障害が多い．間質性肺炎や腎障害の合併例でも使いやすい．

③ ブシラミン

我が国で開発された DMARD であり欧米では使用されておらず，比較試験などのエビデンスに乏しい．SASP と同程度の効果あり，効果発現は 1 ～ 3 カ月．特有の副作用として，蛋白尿，味覚障害，黄色爪症候群がある．間質性肺炎の合併例でも使用できるが，保存期腎不全や血液障害合併例には禁忌である．

④ 金製剤

最も古い DMARD である．効果発現までに時間がかかり，最近ではあまり使用されなくなっている．皮膚粘膜障害と血液障害に注意が必要である．

⑤ レフルノミド

海外では有効性の高い薬剤として広く使用されているが，我が国では間質性肺炎の発生率が予想外に高率であったため使用が控えられている．

⑥ タクロリムス

我が国で開発されたカルシニューリン阻害を作用機序とする免疫抑制薬である．比較的肝機能障害は少ないが，腎機能障害，耐糖能異常，高血圧症，感染症の副作用がみられる．単独でも使用できるが，MTX との副作用の違いから，MTX をできない例や増量が難しい例に追加併用することも多い．

⑦ イグラチモド

SASP と同程度の効果発現あり．国内治験で MTX への上乗せ効果を示した DMARD である．副作用として肝障害，胃腸障害，皮疹，血液障害あり，またワーファリンとの併用で重篤な出血例があり，併用禁忌となった．

⑧ ミゾリビン

効果はあまり強くないが，比較的重篤な副作用が少ないため，MTX や生物学的製剤が使用できない時などに選択薬剤の一つとなる．特有の副作用として高尿酸血症がある．

⑨ トファシチニブ

トファシチニブは，ヤヌスキナーゼ（Janus kinase：JAK）ファミリーの分子を阻害することによって，サイトカインシグナル伝達抑制を初めとする免疫抑制作用を介して抗リウマチ効果を示す薬剤（JAK 阻害薬）である[14]．対象となる患者は MTX 8 mg/週を超える用量を 3 ケ月以上継続して使用してもコントロール不良の関節リウマチ患者である．さらに日和見感染に対する安全性を配慮して末梢血白血球4,000/mm 以上，リンパ球数1,000/mm 以上，血中 β-D-グルカン陰性の 3 項目も満たすことが強く推奨される．用法・用量としては，トファシチニブ 5 mg 錠を，1 日 2 回経口投与する．副作用としては肺炎などの感染症，肺結核，ニューモシスチス肺炎，帯状疱疹などがある．また，因果関係は明らかでないものの，多重がん・進行がんを含む悪性腫瘍，リンパ増殖性疾患の発現が国内外の臨床試験で報告されている[15]．

4 ）生物学的製剤

遺伝子組み換え技術を応用して，特定の標的分子を特異的に認識する抗体や受容体を改変した医薬品の総称であり，RA においてはその病態を増悪させている特定のサイトカイン（TNFα，IL-6）や，リンパ球活性化に関連する分子と結合し，その作用を減弱また消失させることにより抗リウマチ効果を発

表７　生物学的製剤

標的	TNF					Ｔ細胞	IL-6
薬剤名	インフリキシマブ	エタネルセプト	アダリムマブ	ゴリムマブ	セルトリズマブペゴル	アバタセプト	トシリズマブ
商品名	レミケード	エンブレル	ヒュミラ	シンポニー	シムジア	オレンシア	アクテムラ
投与法	点滴	皮下注	皮下注	皮下注	皮下注	点滴 皮下注	点滴 皮下注
投与間隔	８週	１週	２週	４週	２週	点滴４週 皮下１週	点滴４週 皮下２週
MTX 併用	必須	併用が望ましい	併用が望ましい	併用が望ましい	併用が望ましい	原則不要，併用可	原則不要，併用可
製剤	キメラ型モノクローナル抗体	可溶性 TNF 受容体‐IgG リコンビナント融合蛋白	ヒト型モノクローナル抗体	ヒト型モノクローナル抗体	PEG 化抗 TNF 抗体	CTLA4-Ig	ヒト化抗 IL‐6R 抗体

揮し，関節滑膜の炎症を抑制するだけでなく，関節破壊の抑制，骨びらんの改善効果も認める．現在 RA に用いられている生物学的製剤としては TNF 阻害薬がインフリキシマブ，エタネルセプト，アダリムマブ，ゴリムマブ，セルトリズマブ　ペゴルの５剤であり，IL-6 阻害薬がトシリズマブの１剤，Ｔ細胞選択的共刺激調節薬がアバタセプトの１剤，合計７剤である（表７）．

生物学的製剤の適応としては，原則として既存の治療に対し抵抗性で圧痛関節，腫脹関節６個以上，炎症反応陽性などの活動性のある症例とされている．生物学的製剤が禁忌なのは，結核，Ｂ型肝炎，ニューモシスティス肺炎などを含む重症活動性感染症，重篤な心不全，脱髄疾患，悪性腫瘍を有する患者である．副作用としては感染症（特に呼吸器感染）があり通常の細菌感染に加え，特に危険因子（高齢，既存肺疾患，ステロイド投与）有する場合，結核，ニューモシスチス肺炎，ウイルス（CMV）などにも注意が必要である．また近年Ｂ型肝炎の再活性化も問題となっており，HBs 抗原陰性例でも慎重に経過をみていく必要がある．

６．目標達成に向けた治療（Treat to Target, T2T）

RA 治療においても，他の疾患と同様に明確な治療目標を設定し，それに向けて最適な治療を行っていくという目標達成に向けた治療（Treat to Target，T2T）[16] という考え方が広く全世界に浸透してきている．その基本的な考え方は，以下の４項目である．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．さらに以下の10項目が推奨されている．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ケ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ケ月ごとに，定期的に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．

７．RA の治療方針

実際の治療の進め方について日本リウマチ学会より発行された関節リウマチ診療ガイドライン2014治療アルゴリズムに沿って紹介する（図２）[17]．

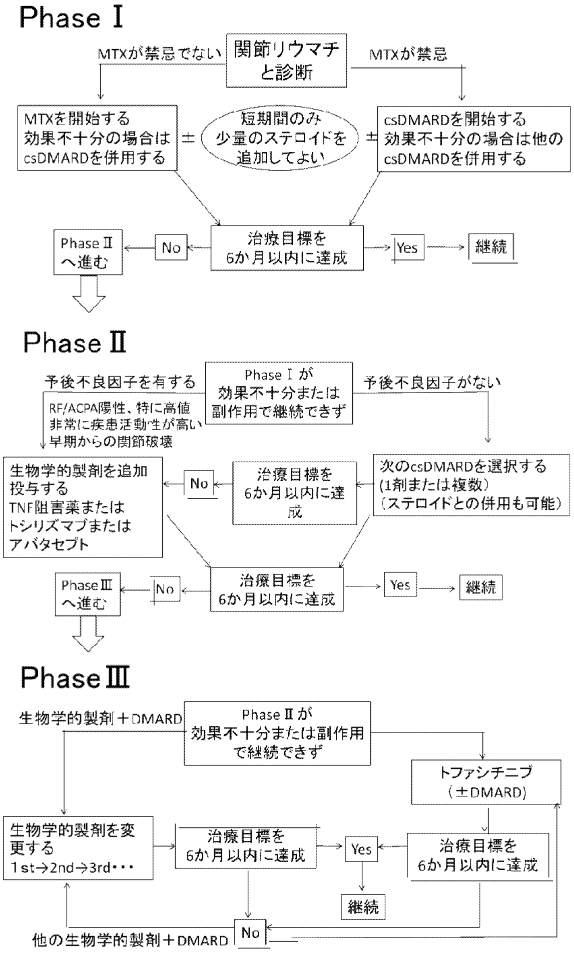
Phase Ⅰ
MTXが禁忌でない
関節リウマチと診断
MTXが禁忌
MTXを開始する
効果不十分の場合は
csDMARDを併用する
±
短期間のみ
少量のステロイドを
追加してよい
±
csDMARDを開始する
効果不十分の場合は他の
csDMARDを併用する
Phase Ⅱへ進む
No
治療目標を6か月以内に達成
Yes
継続
Phase Ⅱ
予後不良因子を有する
RF/ACPA陽性、特に高値
非常に疾患活動性が高い
早期からの関節破壊
Phase Ⅰが効果不十分または副作用で継続できず
予後不良因子がない
生物学的製剤を追加投与する
TNF阻害薬または
トシリズマブまたは
アバタセプト
No
治療目標を6か月以内に達成
次のcsDMARDを選択する
(1剤または複数)
(ステロイドとの併用も可能)
Phase Ⅲへ進む
No
治療目標を6か月以内に達成
Yes
継続
Phase Ⅲ
生物学的製剤＋DMARD
Phase Ⅱが効果不十分または副作用で継続できず
トファシチニブ
(±DMARD)
生物学的製剤を変更する
1st→2nd→3rd・・・
治療目標を6か月以内に達成
Yes
治療目標を6か月以内に達成
継続
No
他の生物学的製剤＋DMARD

図２　関節リウマチ診療ガイドライン2014治療アルゴリズム

RAの治療目標は，臨床症状の改善のみならず，関節破壊の抑制を介して長期予後の改善，特に身体機能障害の防止と生命予後の改善を目指すものである．そのための治療方針として以下の５項目がある．①関節炎をできるだけ速やかに鎮静化させて寛解に導入し，寛解を長期維持する．②合併病態の適切な管理と薬剤の適正使用によって有害事象の発現を防止あるいは低減し，もしも生じた場合には適切に対応する．③関節破壊に起因する機能障害を生じた場合には，適切な外科的処置を検討する．④最新の医療情報の習得に努め，日常診療に最大限適用する．⑤治療法の選択には患者と情報を共有し，協働的意思決定を行う．

Phase Ⅰ

DMARDの治療は，診断が下れば何らかの理由で使えない場合を除きできるだけ早く始めるようにする．すべての患者において，寛解あるいは低疾患活動性を目指して治療を行う．高疾患活動性の患者では，患者評価を頻回（１～３か月ごと）に行い，もし治療開始後３か月以内に改善がみられない場合，または６か月以内に治療目標が達成できない場合，治療を再考する．MTXは活動性RA患者に対する最初の治療手段とする．MTXが禁忌であるか，早期に使えなくなった場合は，サラゾスルファピリジンなど他のDMARDを最初の治療手段の一つに含める．ただし，レフルノミドは日本人における副作用発現のリスクを十分に勘案し慎重に投与する．DMARD未使用の患者では，ステロイド使用の有無にかかわらず，DMARDを単剤で使用する．有効性が得られない場合は他のDMARDを追加して併用療法を考慮する．低用量ステロイドは，１つまたはそれ以上のDMARDと併用していれば，最初の治療手段の一つとして治療開始後６か月までは考慮してもよい．ただし臨床的に可能な限り早期に減量すべきである．

Phase Ⅱ

最初のDMARD治療により治療目標が達成できない場合，予後不良因子がなければ他のDMARDへの変更を考慮し，予後不良因子があれば生物学的製剤の追加併用を考慮する．MTX単独または他のDMARDによる治療戦略で十分な効果が得られない患者に対しては，ステロイド使用の有無にかかわらず，生物学的製剤をMTXとともに開始する．

Phase Ⅲ

最初の生物学的製剤が奏功しない場合は，他の生物学的製剤を使うべきである．最初のTNF阻害薬が奏功しない場合は，別のTNF阻害薬または作用機序の異なる生物学的製剤を使ってもよい．トファシチニブは生物学的製剤治療が奏功しない場合の選択肢としてもよい．生物学的製剤投与中の患者でステロイドを減量後も寛解が維持できていれば，特にDMARD併用例の場合には生物学的製剤の減量を考慮できる．長期間寛解が維持できれば，患者と医師の意思共有のうえでDMARDの投与量を慎重に減量することを考慮してよい．治療を再考する場合に，疾患活動性以外の要素，構造的破壊の進行，合併症，安全性にかかわる問題なども考慮すべきである．

8．疾患活動性の評価

RAにおける疾患活動性は，関節の腫れ痛みといった症状に加え，血液検査での炎症反応，エコーやMRIなどの画像所見などをもとに総合的に判断する（表８）．以前はLansbury指数が用いられていたが評価が煩雑であるためあまり用いられなくなり，最近ではDAS28，SDAI，CDAIといった活動性指数がもっぱら用いられている．

１）DAS（disease activity score）28

上肢の肩，肘，MP，PIP 関節，膝関節の28か所の圧痛関節数，腫脹関節痛と血沈あるいは CRP 値を独自の計算式に入力して数値化する．対数や平方根変換を使用するため計算が簡便ではなく専用の計算機が必要となる．28関節に含まれていない関節の活動性を過小評価しやすく注意が必要である．数値化された結果により，表のように疾患活動性を高，中等度，低，寛解に分類する（表９）．さらに経時的に係数を追っていくことにより個々の患者の治療による疾患改善度を Good，moderate，No response に判定できる（図３）．

２）SDAI（simplified disease activity index）

2003年に発表された DAS28 より簡便な評価係数で，圧痛関節数＋腫脹関節数＋患者による全般的評価（10 cmVAS）＋医師による全般的評価（10 cm の VAS）＋CRP（mg/dl）で算出できる．

表８　RA の活動性評価の指標

評価対象	方法
関節症状/ 全身症状	腫脹関節数 圧痛関節数 患者による疼痛評価（VAS） 患者による疾患活動性の全般評価（VAS）
炎症反応	赤沈，CRP，MMP-3
画像評価	単純Ｘ線による骨びらんおよび関節裂隙の評価 MRI，エコーによる滑膜炎の評価
機能障害	HAQ などによる ADL の評価

表９　DAS28（ESR）による疾患活動性の分類

DAS28 スコア	分類
5.1を超える	高疾患活動性 (high disease activity)
3.2以上5.1以下	中等度疾患活動性 (moderate disease activity)
3.2未満	低疾患活動性 (low disease activity)
2.6未満	寛解（remission）

$$\mathrm{DAS28} = 0.56 \times \sqrt{\text{圧痛関節数}} + 0.28 \times \sqrt{\text{腫脹関節数}} + 0.70 \times \ln(\mathrm{ESR}) + 0.014 \times \text{患者 VAS(mm)}$$

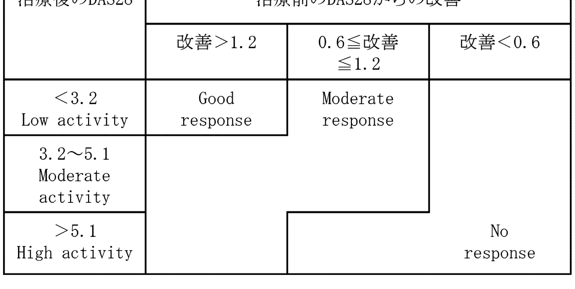

図３　DAS28（ESR）による EULAR 改善基準

３）CDAI（Clinical Disease Activity Index）

圧痛関節数＋腫脹関節数＋患者による全般的評価（10 cm の VAS）＋医師による全般的評価（10 cm の VAS）の総和で算出する．SDAI をさらに簡便にしたもので採血結果を除いているため，日常臨床で使いやすくなっている．

９．ACR/EULAR による新しい寛解基準

寛解には，関節の疼痛腫脹といった RA の症状がなくなり，血清学的にも炎症反応がなくなった臨床的寛解，さらに骨破壊がほとんど治まった構造的寛解，日常生活動作の制限もまったくなくなった機能的寛解の３つがある．生物学的製剤登場後は構造的寛解，機能的寛解も不可能ではなくなってきたが，DAS28 の寛解基準では，構造的予後の予測が難しいことがわかり，新しい寛解基準が ACR/EULAR により作成された[18]．これによる寛解基準（Boolean 寛解）では腫脹関節数，圧痛関節数，患者 VAS（cm），CRP 値がすべて１以下と，患者の構造的寛解，機能的寛解をより維持できるように非常に厳しい基準となっている（表10）．

10．最　後　に

RA の治療は，生物学的製剤の登場により臨床的寛解から機能的寛解へと治療目標が大きくパラダイムシフトをおこした．これに伴い分類基準や寛解基準も現実に即したものへと変わってきている．今後さらに新しいターゲットを標的とした生物学的製剤の開発も行われていることから RA 治療のより一層の発展が期待できる．

表10　ACR/EULAR による新しい寛解基準

臨床試験における寛解	
Boolean 法による寛解基準	以下の４項目が全て１以下 ＊腫脹関節数 ＊圧痛関節数 ＊患者 VAS（cm） ＊ CRP 値
疾患活動性指標を用いた寛解基準	SDAI が3.3以下
日常診療における寛解	
Boolean 法による寛解基準	以下の３項目が全て１以下 ＊腫脹関節 ＊圧痛関節 ＊患者 VAS（cm）
疾患活動性指標を用いた寛解基準	CDAI が2.8以下

文　献

1．Fuchs HA, et al.（1989）Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. J Rheumatol 16：585-591
2．Harrison B, et al.（2000）Early inflammatory polyarthritis：results from the Norfolk Arthritis Register with a review of the literature. II. Outcome at three years. Rheumatology（Oxford）39：939-949
3．Aletaha D, et al.（2010）2010 rheumatoid arthritis classification criteria：an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis 69：1580-1588
4．Funovits J, et al.（2010）The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis：methodological report phase I. Ann Rheum Dis 69：1589-1595
5．Neogi T, et al．（2010）The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis：Phase 2 methodological report. Arthritis Rheum 62：2582-2591
6．Steinbrocker O, et al.（1949）Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. J Am Med Assoc 140：659-662
7．Larsen A, et al.（1977）Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. Acta Radiol Diagn（Stockh）18：481-491
8．van der Heijde D（1999）How to read radiographs according to the Sharp/van der Heijde method. J Rheumatol 26：743-745
9．日本リウマチ学会関節リウマチ超音波標準化編．リウマチ診療のための関節エコー撮像法ガイドライン．東京，羊土社，2011
10．van Tuyl LH, et al.（2009）Survival, comorbidities and joint damage 11 years after the COBRA combination therapy trial in early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 69：807-812
11．Jacobs JW, et al.（2006）Followup radiographic data on patients with rheumatoid arthritis who participated in a two-year trial of prednisone therapy or placebo. Arthritis Rheum 54：1422-1428
12．Verstappen SM, et al.（2010）Beneficial effects of a 3-week course of intramuscular glucocorticoid injections in patients with very early inflammatory polyarthritis：results of the STIVEA trial. Ann Rheum Dis 69：503-509
13．日本リウマチ学会編，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2011年版．東京，羊土社，2011
14．Tanaka Y, et al.（2013）JAK inhibitor tofacitinib for treating rheumatoid arthritis：from basic to clinical. Mod Rheumatol 23：415-424
15．独立行政法人医薬品医療機器総合機構 ゼルヤンツ®（トファシチニブクエン酸塩）
16．審査結果報告書
17．Smolen JS, et al.（2010）Treating rheumatoid arthritis to target：recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 69：631-637
18．日本リウマチ学科学会編，関節リウマチ診療ガイドライン2014．東京，メディカルレビュー社，2014
19．Felson DT, et al.（2011）American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. Arthritis Rheum 63：573-586