関節リウマチ診療のパラダイムシフト

田中 良哉

要 旨

関節リウマチ (RA) は、関節炎を主座とする全身性自己免疫疾患である。発症早期から関節破壊が進行し、進行すると不可逆的な身体機能障害に伴う社会的損失や経済的問題等を生ずる。したがって、発症早期からの適正な治療が必要である。メトトレキサート (MTX) は免疫異常を是正して病態を改善することを目的とした標準的な抗リウマチ薬であるが、疾患活動性や関節破壊の制御は不十分であり、TNFやIL-6を標的とした生物学的製剤が導入された。その結果、臨床的寛解、構造的寛解、機能的寛解を目指すことが可能となった。治療の進歩は、診断基準の改訂にまで及んだ。2010 年は、新分類基準、寛解基準が公表された診療革命の年であった。新分類基準は、将来的に関節破壊、遷延化する関節炎を分類する目的で策定された。また、関節破壊を生じないことを治療目標とした寛解基準が採用され、目標達成のための治療指針が提言された。さらに、適正治療により長期に亘って身体機能を維持し、心・脳血管障害を抑制し、他の内科疾患と同様に治療のエンドポイントを生命予後に置くことが可能となった。現在、より高い寛解導入率を得るためにも、免疫担当細胞を標的とした生物学的製剤、シグナル分子を標的とした低分子化合物の開発が期待されている。斯様な治療革命は多様な免疫難病にも臨床応用され、治療のブレイクスルーを引き起こす勢いである。

〔日内会誌 100 : 1978~1986, 2011〕

Key words 関節リウマチ, 診断, 治療, 生物学的製剤

はじめに

関節リウマチ (RA) は、関節滑膜炎を主座とし、発熱、倦怠感、皮下結節、間質性肺炎などの関節外臓器障害を併発する全身性自己免疫疾患 (膠原病) である。30~50 歳台の女性に好発し、約 70 万人の患者数を数える。関節破壊は発症早期から進行し、不可逆的な機能障害を生じ、関節変形、臓器障害、薬剤副作用などのため、生命予後は 10 年以上悪いとされる。したがって、

発症早期からの適正な治療が必要である。RA の治療は、免疫異常の是正による疾患制御を目的とした抗リウマチ薬であるメトトレキサート (MTX) を標準的治療薬として行う。しかし、MTX では疾患活動性や関節破壊の制御が不十分であり、TNF (tumor necrosis factor) などを標的とした生物学的製剤が導入された。その結果、RA の治療目標が臨床的寛解、構造的寛解、機能的寛解へと進化した (図 1)¹⁻⁵⁾。さらに、治療の進歩は、診断基準の改訂にまで及んだ。2010 年は、新分類基準、寛解基準が公表された診療革命の

産業医科大学第 1 内科学講座

The Cutting-edge of Medicine ; Paradigm shift of diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis.

Yoshiya Tanaka : The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Japan.

抗炎症薬（1899年～）とステロイド薬（1955年～）の時代

関節の疼痛・腫脹の軽減が治療目標だった

メトトレキサート (MTX)
+
TNF阻害薬（ゴールドスタンダード）

1. 臨床的寛解：痛みも腫れも，検査値異常もない ($SDAI \leq 3.3$)
2. 構造的寛解：関節X線像で破壊が進行していない ($\Delta mTSS < 0.5$)
3. 機能的寛解：日常生活の身体機能が進行していない ($HAQ \leq 0.5$)

IL-6阻害薬
CTLA4-Ig
CD20抗体
JAK阻害薬，など

・より高い寛解率を目指して

- ・バイオフィリー・薬剤フリー寛解（免疫学的寛解）：薬を止めても再燃，進行しない
- ・生命予後の改善（脳・心血管障害の低下など）

図 1. 関節リウマチの治療目標の進化

生物学的製剤はRAの治療目標に，多関節痛の軽減から臨床的寛解，構造的寛解，機能的寛解へとパラダイムシフトをもたらした。

1年であった。新分類基準は，将来的に関節破壊，遷延化する関節炎を分類するという基本的概念に基づいて策定された。また，関節破壊を生じないことを治療目標とした寛解基準が採用され，目標達成のための治療指針が提言された。本稿では，劇的に変化しているRAの診療の最前線について概説する。

1. 関節リウマチの新分類基準

RAの診断には米国リウマチ学会（ACR）の分類基準（1987年）が繁用されてきた。しかし，6週以上の臨床症候の持続を診断の条件とし，関節が破壊する前に治療介入するには本基準の限界は明白であった。そこで，ACRと欧州リウマチ学会（EULAR）は，2010年RA新分類基準を策定した（図2）²⁾。本基準は，将来的に関節破壊，遷延化する関節炎を分類するという基本的概念に基づき策定された。第1段階では1つ以上の

関節腫脹を認める症例を分類する。但し，表1に示すような大変多くの関節腫脹を来す疾患を十分に鑑別する必要がある，専門性が高く問われる。次に，10点満点評価の第2段階に進む。関節病変（小または中・大関節の疼痛・腫脹），血清学的検査（リウマトイド因子，CCP（cyclic citrullinated protein）抗体），罹病期間（6週以上），急性期反応（赤沈，CRP（C-reactive protein））の4項目を重み付けに従って加算して6点以上を分類し，医師が総合的にRAと診断する。将来関節破壊をきたす可能性に従って重くなっている。診断すればMTXの開始が規定され，関節破壊を生ずる前にMTXで治療介入するというRA診療の「入口」が示されたといえる。

2. 疾患活動性の評価

RA疾患活動性の評価は，治療計画の立脚に必須である。28関節の評価によるdisease activity

図 2. 2010 年関節リウマチ分類基準

第 1 段階で抽出した 1 つ以上の関節に腫脹を認め、他の関節腫脹を来たす疾患を鑑別できる新規受診症例に対して、10 点満点評価の第 2 段階に進む。この分類基準を基に、definite RA と分類（診断）すれば MTX を中心とした抗リウマチ薬による治療を開始する。

	スコア (0 ~ 10)
関節病変	
= 1 大関節	0
> 1 大関節	1
1 ~ 3 小関節	2
4 ~ 10 小関節	3
> 10 関節 (小関節 ≥ 1 を含む)	5
血清学的検査	
陰性	0
低値 (基準値の 3 倍以下の上昇)	2
高値 (基準値の 3 倍超の上昇)	3
罹病期間	
< 6 週	0
≥ 6 週	1
急性期反応	
正常	0
異常	1

score (DAS) 28 は、疾患活動性の絶対値評価として汎用される。圧痛関節数と腫脹関節数、赤沈 1 時間値、100 mm の VAS (visual analog scale) による全般的健康評価を評価し、専用の計算式で 0 ~ 10 点で評価される。疾患活動性は DAS 28 が > 5.1 で高度、3.2 ~ 5.1 で中等度、< 3.2 で低度、< 2.6 で臨床的寛解と判定される³⁾。

しかし、DAS 28 による寛解は将来的な関節破壊の進行を評価するには不十分であることが示された。今後、simplified disease activity index (SDAI) が疾患活動性の総合的評価指数として使用されることになる。SDAI は 28 関節の圧痛関節数と腫脹関節数、血清 CRP 値、10 cm の VAS による患者の全般的健康評価 (PGA)、医師による EGA (evaluator global assessment) を加算して算出する。疾患活動性は、SDAI ≥ 26.0 で高度、

11.1 ~ 25.9 で中等度、3.4 ~ 11.0 で軽度、≤ 3.3 で寛解と判定される⁴⁾。

一方、関節破壊の評価法は、1949 年に発表された Steinbrocker 分類が長期に汎用された。X 線所見と診察所見から総合的に評価し、I ~ IV 期に分類する。しかし、スコアレンジが狭く、定量的評価はできない。そこで、複数の手、指、趾関節を X 線撮影し、関節裂隙狭小化と骨びらんを点数化した総 Sharp スコア変法 (mTSS) が使用されるに至った。mTSS は、手、手指 32 関節、足趾 12 関節の関節裂隙狭小化を 0 ~ 4 点、骨びらんを 0 ~ 5 点で点数化し、総点は 448 点となる (図 1)。関節破壊や治療の評価などに汎用され、年変化量 (ΔmTSS) は、治療反応性の評価にも使用され、1 年間の ΔmTSS が 0.5 未満は構造的寛解の基準とされる。

表 1. 関節炎を鑑別すべき疾患

<p>膠原病および膠原病類縁疾患</p> <p>関節リウマチ</p> <p>成人発症Still病</p> <p>Sjögren症候群</p> <p>リウマチ性多発筋痛症</p> <p>RS3PE</p> <p>全身性エリテマトーデス</p> <p>混合性結合組織病</p> <p>皮膚筋炎・多発性筋炎</p> <p>全身性硬化症</p> <p>Behçet病</p> <p>結節性紅斑</p> <p>側頭動脈炎</p> <p>顕微鏡的多発動脈炎</p> <p>再発性多発軟骨炎</p> <p>脊椎炎または仙腸関節炎を伴う関節炎</p> <p>強直性脊椎炎</p> <p>乾癬性関節炎</p> <p>炎症性腸疾患に伴う関節炎</p>	<p>変形性関節症</p> <p>感染症に伴う関節炎</p> <p>感染性関節炎</p> <p>反応性関節炎</p> <p>Reiter症候群（クラミジア）</p> <p>感染性腸炎後の反応性関節炎</p> <p>ウイルス性関節炎</p> <p>淋菌性関節炎</p> <p>Lyme病</p> <p>結晶性関節炎</p> <p>痛風</p> <p>偽痛風</p> <p>その他</p> <p>癌性多発性関節炎</p> <p>悪性リンパ腫に伴う関節炎</p> <p>リウマチ熱</p> <p>血清病</p> <p>高リボ蛋白血症Ⅱ型</p> <p>サルコイドーシス</p> <p>アミロイドーシス</p>
---	---

図 3. 「目標達成に向けた治療（treat to target, T2T）」のアルゴリズム
（文献 6 より改変.）

身体機能評価には多様な方法があるが、HAQ（health assessment questionnaire）が国際的に汎用される。HAQは、日常生活の身体機能に関する 8 群 20 項目の質問から構成され 0.0～3.0 の絶対値評価である。0.22 を超えた改善をHAQ改善

とし、HAQ寛解、即ち、機能的寛解は ≤ 0.5 である。

表 2. 「目標達成に向けた治療 (treat to target, T2T)」のステートメント

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患患者は、低疾患活動性が当面の目標となり得る
4. 治療目標が達成されるまで、薬物治療は少なくとも3ヵ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ヵ月ごとに、定期的の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 (T2T)」について適切に説明を受けるべきである

(文献6より、T2T-ジャパンSteering Committee (竹内勤委員長)で翻訳。)

3. 目標を達成するための治療

ACRとEULARにより寛解基準も定義され、RAの治療目標として臨床的寛解が明確に位置付けられた。寛解基準も関節破壊や機能障害が生じないような基準であることを前提としてBoolean寛解、及び、客観的総合指標としてSDAI寛解が選定された。漸く一般化し始めたDAS28寛解は、上記の前提を満足しないとして却下された。Boolean寛解とは、多数症例の成績を用いて関節破壊や機能障害を生じない因子の真偽値から求めた基準で、28関節のうち圧痛関節数 ≤ 1 、腫脹関節数 ≤ 1 、CRP ≤ 1 mg/dl、患者PGA ≤ 1 をいずれも満たす際、Boolean寛解と定義された。また、総合的客観的評価基準として前述のSDAI ≤ 3.3 が定量的寛解基準と定義された。なお、SDAIからCRPを除いたCDAI ≤ 2.8 も同様に代用される。

一方、日常診療における治療目標や戦略のばらつきを是正するために、EULARでは明確な治療目標とタイトコントロールを標準的リウマチ診療に組み入れる試みがなされている。“treat to target (T2T)”は、膨大な文献などのエビデンスに基づき、RAと診断した後に、目標である寛

解に至るまで、10の治療プロセスを推奨したものである(図3)⁵⁾。第1番では、「RA治療の目標は、まず臨床的寛解を達成することである」と推奨された(表2)。第7番では、「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」と示された。こうして、「関節破壊」を生じないための分類基準(入口)、治療目標(ゴール、標的)である寛解基準、入り口から治療目標を達成するためのプロセスともいえるT2Tが明確に示された。

4. 治療薬の基本的な考え方

RAの治療は、免疫異常の是正による疾患制御を目的とした抗リウマチ薬(DMARD)や生物学的製剤を中心とした根本療法、及び、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)や合成糖質コルチコイド(ステロイド薬)を中心とした対症療法(補助療法)の二本立てで行われる。

抗炎症薬とステロイドは、対症療法(補助療法)に過ぎず、副作用を最小限にする必要がある。抗炎症薬としてはシクロオキシゲナーゼ(COX)-2選択性が高いセレコキシブやメロキシカムが消化管リスクを減弱した第1選択薬であ

表 3. 日本で市販されているRAに対する生物学的製剤

	インフリキシマブ (レミケード®)	エタネルセプト (エンブレル®)	アダリムマブ (ヒュミラ®)	トシリズマブ (アクテムラ®)	アバタセプト (オレンシア®)
構造	キメラ抗体	TNFR-IgG1 融合蛋白	ヒト型抗体	ヒト化抗体	CTLA4-IgG1 融合蛋白
標的	TNF α	TNF α , LT α	TNF α	膜型, 可溶性IL-6R	CD80/86 (APC)
結合親和性	1.8×10^9	10^{10}	2.3×10^{10}	0.7×10^9	8.3×10^7
半減期	8 ~ 10 日	3 ~ 5.5 日	~ 14 日	5.5 ~ 10 日	10 日
投与方法	点滴静注	皮下注	皮下注	点滴静注	点滴静注
製剤	粉末	粉末 (溶液)	溶液	溶液	粉末
使用量	3 mg/kg (~ 10 mg/kg)	10 ~ 25 mg	40 mg (~ 80 mg)	8 mg/kg	500 mg, 750 mg, 1 g (体重に応じて)
使用間隔	8 週毎 (~ 4 週毎)	週 2 回 (50 mg/週 1 回)	2 週毎	4 週毎	4 週毎
併用薬	MTX併用必須	単独 (MTX推奨)	単独 (MTX推奨)	単独	単独 (MTX推奨)
市販	平成 15 年 7 月	平成 17 年 3 月	平成 20 年 6 月	平成 20 年 4 月	平成 22 年 9 月

る。一方、ステロイド薬は強力な抗炎症効果を有するが、糖、脂質、骨などの代謝異常を必発し、肺炎などの重篤な感染症、結核などの日和見感染症、代謝疾患、脳卒中、心筋梗塞などの明確な危険因子である。ACRの指針では、①全身症状を伴う激しい多関節炎で抗リウマチ薬の効果発現までの間、②複数の抗リウマチ薬抵抗性症例、③社会的背景のため絶対的鎮痛を要する際に一時的な使用に留めるべきとされるが、一旦使用すると中止困難であり、使用は極力避けるべきである。

一方、MTXは標準的な抗リウマチ薬(アンカードラッグ)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。本邦ではMTXは週 8 mgまでの使用であったが、平成 23 年から 16mgまでの増量が可能となった。MTXは葉酸拮抗作用を主作用とし、治療効果が他の抗リウマチ薬よりも高いと共に、葉酸の補給により大部分の副作用を予防でき、副作用が出ても活性型葉酸により制御可能である。よって認容性が最も高い標準的抗リウマチ薬として高く評価される。他の抗リウマチ薬はMTXが禁忌事項や副作用のため使用できない際に考慮する。

5. 生物学的製剤による新しい治療戦略

RAの治療のトレンドは、診断されたらMTXで治療開始し、適宜増量しても3カ月以内に寛解に導入できなければ、早期からの生物学的製剤による強化療法の介入である^{1,2,5~7)}。これによって、関節破壊や機能障害の進行を完全に制御することを目標とする。

本邦では、2003年の抗TNFキメラ抗体インフリキシマブ(レミケード®)に続き、可溶性TNF受容体Ig融合蛋白エタネルセプト(エンブレル®)、抗TNF抗体ヒト型アダリムマブ(ヒュミラ®)、抗IL-6(interleukin-6)受容体ヒト化抗体トシリズマブ(アクテムラ®)、CTLA4-Ig(cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-immunoglobulin)融合蛋白アバタセプト(オレンシア®)が市販された(表3)。これらの生物学的製剤により、治療目標は単なる関節痛や腫脹の改善から、臨床的寛解、構造的寛解、機能的寛解へとパラダイムシフトした。

当科を含む3施設共同研究(RECONFIRMスタディ)では、RAに対するインフリキシマブの効果をDAS28の推移で評価した。開始時に90%が高活動性だったが、22週目に28%が寛解基準

に到達し、効果は1年間維持された⁸⁾。国内外の試験からも、MTXと生物学的製剤を併用すれば、臨床的寛解率は約3割へと向上することが示された。

また、生物学的製剤の最大の利点は、関節破壊抑制効果にあることが明確になった。3施設共同研究では、 Δ mTSSはインフリキシマブ追加により21から0に抑止できた。関節破壊の進行が激しい発症後2年以内の早期RAに対するCOMETスタディでは、MTXとエタネルセプトを併用すると骨びらんのみならず、軟骨の破壊まで抑え込んだ。さらに、HAQを用いた身体機能障害の評価により、米国のエタネルセプトとMTXを10年間治療した試験では、10年間に亘って身体機能障害が進行しないことが示された。

本邦で開発された抗IL-6受容体ヒト化抗体トシリズマブは、TNF阻害薬の効果不十分な症例にも有効である。欧米のRADIATE試験では、TNF阻害薬に抵抗性のRA患者においてトシリズマブに切替え、MTXとの併用で約30%が24週後にDAS28寛解基準を満たした。同様に、T細胞選択的共刺激調節薬であるCTLA4-Ig融合蛋白アバタセプトは、T細胞の共刺激分子であるCD28を介するシグナルを阻害することにより、TNF阻害薬治療抵抗性の症例にも高い治療効果を発揮した。

6. 治療の課題

本邦では、安全性の検証などを目的としてRAを対象に市販された4剤の生物学的製剤に対して、市販後全例調査(PMS)が当局から義務付けられた。日本リウマチ学会でも、PMS特別調査委員会を設置し、使用の適正化を目指した。インフリキシマブの5,000例市販後使用調査では、副作用は1,401例、重篤な副作用は308例に発症した。重篤な副作用としては感染症が多く、細菌性肺炎108例、間質性肺炎25例、ニューモシ

スティス肺炎(PCP)22例、結核14例であった。エタネルセプトの市販後13,894例全例調査結果では、副作用の発生は3,714例、重篤な副作用636例であった。重篤な副作用の約半数が感染症で、肺炎174例、PCP25例、結核10例であった。多変量解析により肺炎の危険因子としては、高齢、呼吸器疾患の既往、ステロイド薬併用が挙げられた⁹⁾。こうしてTNF阻害薬の使用に際しては、結核等の日和見感染症等の重篤な副作用の管理や治療が要求されるようになってきた。日本の結核に対する予防と治療の取り組みは、現時点ではある程度の成果を挙げているが、内科医が適正なRAの治療とその管理に中心的に携わる必要性があることが再認識されるに至った。

一方、米国の85,691患者・年のRA患者死亡率に関する疫学調査では、MTXとTNF阻害薬の併用は死亡率を抑制し、脳卒中の発症を半分以下に減少させた。カリフォルニア州ではMTXにTNF阻害薬を追加することにより心筋梗塞の発症率を1/5に抑制した。著者らもインフリキシマブにより血清アディポネクチン値やHDL(high-density lipoprotein)-コレステロール値の上昇を認め、動脈硬化の進展制御の可能性が示唆された¹⁰⁾。即ち、TNF阻害薬の台頭により糖尿病や高脂血症などの他の内科疾患と同様、RAの治療のエンドポイントを長期生存率に置くことが可能となった。さらに、斯様なTNF阻害薬の効果は、TNFが免疫系を超えて骨、脂質、血管などの代謝系でも重要な役割を有することを想定させた。

7. 治療の新展開

RAは自己免疫疾患であるため、長期的寛解や治癒を目指すには、自己反応性リンパ球を制御する必要がある。T細胞と同様、B細胞も自己抗体産生細胞として病態形成で中心的な役割を担う。B細胞抗原であるCD20を標的としたキメラ

図 4. 免疫担当細胞を標的とするRAに対する生物学的製剤

抗体リツキシマブとMTXの併用により、TNF阻害薬抵抗性患者の65%が治療24週後にEULARの改善基準を満たした。リツキシマブは欧米ではRAに承認済であるが、ヒト化CD20抗体オクレリズマブは、日和見感染症の発現などの理由で撤退した。現在、CD20を標的とした次世代型生物学的製剤SBI-087、CD22抗体エブラツズマブ、共刺激分子BAFF (B cell-activating factor of the TNF family) とAPRIL (a proliferation-inducing ligand) の制御を目的としたTACI (transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor)-Ig融合蛋白アタシセプト、抗BAFF抗体ベリムマブについてもRAを対象に治験が進行する (図4)。

また、リンパ球の代表的なシグナル伝達分子JakやSykを標的とした低分子量化合物にも注目が集まる。Jak阻害薬であるCP-690,550は低濃度でJakへの選択性が高く、経口摂取可能な分子量約312の化合物である。本邦のRAに対する国際

共同試験では、1日2回の経口投与で、臨床的有効性は1週間以内に発現し、TNF阻害薬に匹敵する迅速な効果発現が確認された。現在、本邦も参加している国際共同第III相試験が実施中で、有効性と安全性に関するエビデンスの蓄積が期待されている¹¹⁾。

MTXとTNF阻害薬の併用療法により臨床的寛解を満たせば、次の目標はバイオフィリー寛解である。長期安全性、経済性などからも重要な課題である。本邦で実施したRRR試験では、疾患活動性の高いRA患者でも、インフリキシマブとMTXを用いて低疾患活動性を半年以上維持すれば、インフリキシマブを休薬しても半数以上は1年間に亘って関節破壊や機能障害の進行なく低疾患活動性を維持できるバイオフィリー寛解の可能性が示された¹²⁾。当科では、さらにMTXも中止して薬剤フリー寛解となる症例も経験されるが、斯様な症例ではリウマトイド因子が陰性化し、免疫学的寛解がもたらされた可能性が示さ

れた。斯様なTNF阻害薬の効果は、病態の形成過程を制御すれば免疫異常をリセットして、原因は残ったままで治療できる可能性を示唆し、原因を突き止めて治療を目指すという治療概念をも脱却しつつある。

おわりに

生物学的製剤はRAの診療にパラダイムシフトをもたらした。診断基準は診断技術や概念の変遷に伴い改定されるのが通常であるが、RAについては治療、治療目標の進歩に引導されて診断基準まで改定されたといえる。早期からの診断、治療介入が可能となったという点で高く評価されるが、膠原病や痛風などの多くの内科疾患と鑑別ができるというのが大前提になる。一方、生物学的製剤やMTXは画期的な治療効果をもたらすが、内科的な全身管理、副作用の予防、有害事象発現時の内科的対応が不可欠である。元来、RAは多臓器障害を伴う全身性自己免疫疾患であり、寛解基準でも全般的健康度評価が重要な位置付けにある。歴史的には十分な治療法がなく、関節手術のみが有効な時代もあったが、現在は、上記のようにRAは内科医が診断、薬剤治療すべき内科的疾患であることを再認識する必要がある。学会や行政などを通じて、啓発と共に、診療や教育のシステムの見直しが急務であると思われる。

謝辞 本研究は当講座の諸氏のご協力によるものであり、謝意を表する。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：田中良哉：講演料（アステラス製薬、アボット、エーザイ、武田薬品工業、田辺三菱製薬、中外製薬）、研究費・助成金（アステラス製薬、アボット、エーザイ、MSD、武田薬品工業、田辺三菱製薬、中外製薬、ファイザー）、寄付金（アステラス製薬、アボット、

エーザイ、MSD、武田薬品工業、田辺三菱製薬、中外製薬、ファイザー、ブリルストル・マイヤーズ スクイブ）

文 献

- 1) Scott DL, et al : Rheumatoid arthritis. Lancet 376 : 1094-1108, 2010.
- 2) Aletaha D, et al : 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. Arthritis Rheum 62 : 2569-2581, 2010.
- 3) <http://www.das-score.nl/>
- 4) Smolen JS, et al : A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. Rheumatology 42 : 244-257, 2003.
- 5) Smolen JS, et al : EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis 69 : 964-975, 2010.
- 6) Smolen JS, et al : Treating rheumatoid arthritis to target : recommendations of an international task force. Ann Rheum Dis 69 : 631-637, 2010.
- 7) Nam JL, et al : Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with biological disease-modifying antirheumatic drugs : a systematic literature review informing the EULAR recommendations for the management of RA. Ann Rheum Dis 69 : 976-986, 2010.
- 8) Tanaka Y, et al : Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan : one-year clinical outcomes (RECONFIRM-2). Mod Rheumatol 18 : 146-152, 2008.
- 9) Koike T, et al : Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. J Rheumatol 36 : 898-906, 2009.
- 10) Nishida K, et al : Induction of hyperadiponectinemia following long-term treatment of patients with rheumatoid arthritis with infliximab (IFX), an anti-TNF-alpha antibody. Endocrine J 55 : 213-221, 2008.
- 11) Tanaka Y, et al : Phase 2 study of tofacitinib (CP-690, 550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate. Arthritis Care Res (in press).
- 12) Tanaka Y, et al : for the RRR study investigators : Discontinuation of infliximab after attaining low disease activity in patients with rheumatoid arthritis : RRR (remission induction by Remicade in RA) study. Ann Rheum Dis 69 : 1286-1293, 2010.