

総説

関節リウマチの新しい診療体系
～Treat to Target～

平野 裕司*

New strategy and tool for treatment of rheumatoid arthritis ~Treating RA to target~

Yuji Hirano,

Department of Rheumatology,

Toyohashi Municipal Hospital

Rheumatoid arthritis (RA) is characterized by inflammatory polyarthritis, leading to joint destruction and deterioration of activity of daily living (ADL) in patients. New tools for diagnosis and treatment have been developed in recent years. New classification criteria for RA and new remission criteria were developed by cooperation of ACR and EULAR. More patients with earlier RA can be diagnosed using new classification criteria. New remission criteria is very stringent. MTX has officially become the first line DMARDs in Japan in 2011. MTX with dose of 16 mg/week can be used in Japanese clinical practice. Six biological agents is more frequently used in clinical practice in Japan to halt joint destruction in patients with RA. Physicians treating RA patients have to understand these tools and the concept of treating RA to target strategy. These drastic changes in the treatment of RA will improve ADL in patients with RA. It is very important to balance medication, operation, rehabilitation and education of patients.

キーワード：関節リウマチ、分類基準、メトトレキサート、生物学的製剤、寛解

はじめに

関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis; RA) は現代においても多数の患者さんを苦しめる難病のひとつである。早期かつ有効に治療を行わなければ、数年後には多関節の変形をきたし、疼痛や腫脹といった臨床症状ばかりではなく、日常生活の制限も出現する (図1)。長きにわたり有効な治療が少なかった RA であるが、近年の薬物治療の急速な進歩は、臨床現場に革命的な変化をもたらしている。本総説では最新の RA 治療環境を解説する。



図1 重度の関節変形をきたした関節リウマチ症例
46歳で関節リウマチを発症した女性例。レントゲン写真は発症後10年時のものであり、手指と手関節の関節破壊は著しく、手の機能は著しく低下している。
本症例は両股関節と両膝関節の人工関節置換術も施行された。

* 豊橋市民病院 リウマチ科
(ひらの・ゆうじ)



図2 手の中手骨骨頭にみられる骨びらん

1. 関節リウマチについて

RA は免疫異常を基盤とした進行性かつ全身性の炎症性疾患であり、多発性の関節炎を特徴とし関節破壊をきたす。他の膠原病では関節炎はあっても関節破壊をきたすことは稀である。その有病率は0.5－1%、男女比はほぼ1：4であり、圧倒的に女性が多い。日本には約70万人いると推定されている。好発年齢は20－50歳であり、その発症には複数の遺伝的要因と環境的要因が関与すると考えられており、遺伝的要因はあるものの必ずしも遺伝しない。1卵性双生児において、片方がRAを発症した場合、もう片方がRAを発症する確率は12－15%である¹⁾。当科での調査ではRA患者の19.2%が親族にRA患者が存在した。かつては、半数は10年後に高度の寝たきりを生じていた。当科での調査ではRA患者の41.6%は身体障害者認定がされていた。

関節内の病態は滑膜炎であり、滑膜は炎症性肥厚をきたし、その一部はパンヌスと呼ばれる増殖性滑膜病変となり骨びらん(図2)とよばれる骨破壊の原因となる。関節滑膜では血管増殖がみられ血流が増加しているため、造影MRIやパルスドップラー超音波にて炎症性滑膜を可視化することが可能である(図3)。滑膜組織内においてはTリンパ球、Bリンパ球、抗原提示細胞といった免疫担当細胞が多数みられ、特にTリンパ球が

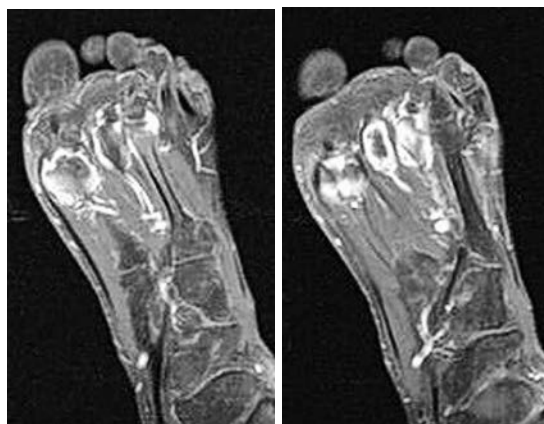


図3 足の造影MRI

32歳女性例。足部発症の関節リウマチであった。造影MRIによりMTP関節の滑膜炎がはっきりと描出された。

活性化している。そして増殖した滑膜から軟骨破壊酵素、疼痛物質(プロスタグランジン)、破骨細胞を活性化する蛋白質(RANKL)が大量に産生され、持続性の関節炎と関節破壊をきたす。そして活性化Tリンパ球、滑膜細胞などからTumor necrosis factor(TNF)、Interleukin-6(IL-6)、Interleukin-1(IL-1)などの炎症性サイトカインが産生され、これがRAの炎症の活性化と持続のエンジンとなっている。

RAの滑膜炎による関節破壊は、従来は長期かかってゆっくりと進行すると考えられていたが、現在は発症早期の2年程度が最も進行が速いことがわかっており²⁾、このRA治療に最も重要な早期の2年ほどの期間をWindow of opportunityとよび、この期間に強力な治療を行い、関節破壊の進行を食い止めることが重要であると考えられるようになった。

2. 近年のRA診療の進歩・変遷

本邦と海外における近年のRA診療の変遷を表1にまとめた。米国でメトトレキサート(MTX)がRA治療に認可されてから11年遅れて本邦にてMTXがRA治療に認可された。またエタネルセプト(エンブレル®)が米国で初めての生物学的製剤(Bio)として認可されてから5年遅れて本邦で初めてのBioであるインフリキシマブ(レミケー

表1 近年のRA診療の進歩・変遷

1988年	米国にてMTXがRAの治療薬として認可。
1998年	米国にてエタネルセプトがRAの治療薬として認可。
1999年	日本にてMTXがRAの治療薬として認可。
2003年	日本にてインフリキシマブがRAの治療薬として認可。
2008年	ACRから治療ガイドライン発表。
2009年	EULARから治療ガイドライン発表。
2010年	ACRとEULARが合同でRAの新分類基準を発表。
2010年	Treating RA to Target Recommendation が発表。
2011年	ACRとEULARが合同で関節リウマチの新寛解基準を発表。
2011年	日本でMTXの用法用量の変更が認可。

MTX: methotrexate, ACR: American college of rheumatology, EULAR: European league against rheumatism

ド[®])が認可されている。しかし本邦で開発されたIL-6阻害剤トシリズマブでは、本邦での臨床認可が欧米よりも早く、欧米と日本でのRA薬物治療の格差はなくなりつつある。2008年以降は欧米において次々と新たな診療ツールが発表され、RA診療体系は一定の完成型に達したといえる。以下ではこれらの診療ツールを順に解説する。

3. ACR/EULAR 新分類基準

2010年に米国リウマチ学会（American College of Rheumatology; ACR）と欧州リウマチ学会（European League against Rheumatism; EULAR）は合同でRAの新分類基準を策定し発表した（図4）³⁾。ACRとEULARが合同で分類基準を策定したのは初めてである。これまでRAの

分類基準として広く使用されてきた1987年ACR分類基準⁴⁾は、平均罹病期間7.7年のRA患者をもとにして作成されたものであり、そもそも早期診断のために作成されたものではなく、罹病年数の長い完成されたRA患者を定義するものであり、臨床研究などで確実なRAを定義するために使用されるべきものであった（表2）。近年の薬物治療の急速な発達と、RAが早期から骨関節破壊が始まるという知見により、より早期からの治療介入が重要であるというコンセンサスが形成されたことが、2010年の新分類基準が策定される大きな理由となった。この新分類基準はまず関節腫脹が最低1箇所あることと、RA以外の他の疾患が除外できることを必要条件としており、そうした症例が関節点数、血清因子、罹病期間、炎症マーカーの4項目からなるスコアが6点以上の場合Definite RA、すなわちRAと診断できることとなる。6点未満の場合は、鑑別診断が正確であるならば、分類不能の関節炎（Undifferentiated Arthritis; UA）とよばれることになる。新分類基準により早期RAの診断における感度は高くなったが、特異度は低下する可能性があり、RA以外の疾患の除外診断が特に重要となる。日本リウマチ学会では除外診断に関して重要な疾患をまとめたものを発表しており参考とすべきである（表3）。

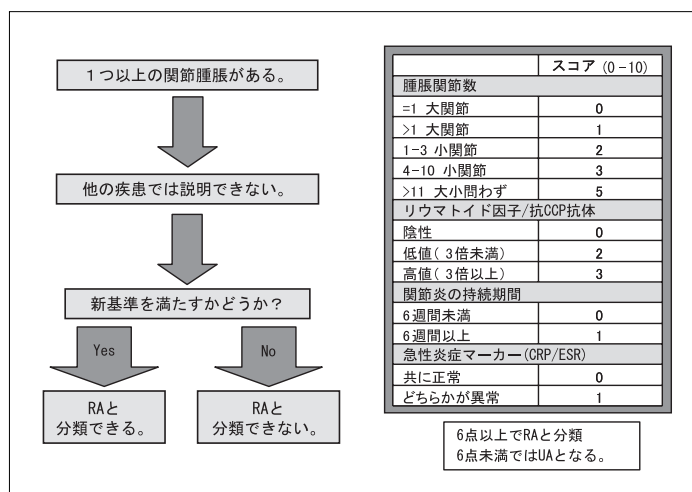


図4 2010ACR/EULAR 新分類基準

表2 1987 ACR 分類基準

- ① 少なくとも一時間以上持続する朝のこわばり
- ② 3領域以上の関節の腫脹
- ③ PIP、MCP、または手関節の腫脹
- ④ 対称性関節腫脹
- ⑤ リウマトイド結節
- ⑥ 血清リウマトイド因子陽性
- ⑦ 手指・手関節の典型的X線所見
(骨びらん、骨破壊)

※以上の7項目のうち4項目以上を満たしたときRAと分類する。

※①～④は6週間以上持続することが必要

表3 日本リウマチ学会による鑑別診断テスト

新基準使用時のRA 鑑別疾患難易度別テスト(案)

関節症状を主訴に受診する患者集団における頻度、RA との症状・徴候の類似性、新分類基準スコア偽陽性の頻度などを総合して、新分類基準を用いる際にRA と鑑別すべき代表的疾患を鑑別難易度高・中・低の3群に分類した。疾患名は日本リウマチ学会専門医研修カリキュラムに準拠した。

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

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

鑑別難易度低：頻度もスコア偽陽性になる可能性も低い

鑑別難易度	
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、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、RS 3 PE など） 7. その他の疾患（更年期障害、繊維筋痛症）
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）

4. RA 薬物治療ガイドライン

関節リウマチの治療の中で、薬物治療は最も重要である。これまで多くの抗リウマチ薬が臨床使用されてきたが、実際に臨床現場にて汎用される薬剤はある程度決まってきた。これらの使用について指針を示した2つの推奨（recommendation）がACRとEULARのそれぞれより発表された。ACR推奨⁵⁾では罹病期間、予後不良因子の有無、疾患活動性で患者を評価し、推奨される薬剤をまとめている。また腎機能障害や肝機能障害といった有合併症患者への抗リウマチ薬の使用指針や妊娠希望症例や手術時における抗リウマチ薬の使用法についても示されている。MTX以外の経口Disease Modifying Antirheumatic Drugs

(DMARDs)としてはスルファサラジン、レフルノミド、ヒドロキシクロロキン、ミノサイクリンが記載されている。一方EULAR推奨⁶⁾ではMTXが投与可能な症例であれば、まずはMTXをまず使用し、その後3か月以内に疾患活動性が寛解あるいは低疾患活動性になれば、生物学的製剤（Bio）の投与を考慮する構造になって

いる（図5）。MTXの投与を躊躇する場合はスルファサラジン、レフルノミド、注射金剤が推奨されている。共通するのはまずはMTXを中心とした経口DMARDsにて治療を開始するが、その投与によっても疾患活動性が依然高い場合は速やかにBioの使用を検討するということである。今後新たな薬剤の出現とともに、数年ごとに改訂版

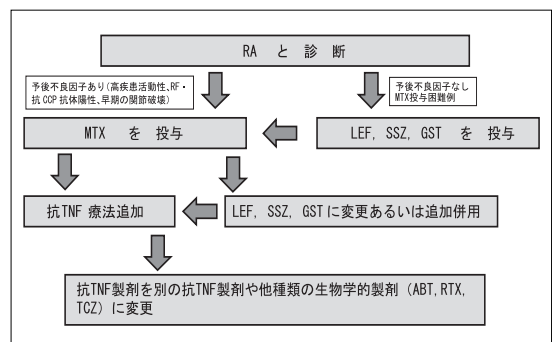


図5 2009 EULAR recommendation

治療法を変更して3か月以内に寛解あるいは低疾患活動性になれば、次の段階の治療へ変更してゆく。

MTX; Methotrexate, LEF; leflunomide, SSZ; Sulfasalazine, GST; gold sodium thiomalate

ABT; Abatacept, RTX; Rituximab, TCZ; Tocilizumab

が発表されてゆくと考えられる。2011年の米国リウマチ学会では早速改訂版が発表された。2012年中には論文化されるであろう。

5. MTX について

MTX は抗リウマチ作用に優れており、副作用も比較的少なく、葉酸という拮抗剤も存在し管理しやすいため、実質的に RA 薬物治療の第 1 選択薬である。本邦においては1999年に正式に臨床認可されたが、その最大用量は週 8 mg であり、欧米の週 15 mg～25 mg という使用量と比較して非常に少なかった。日本のリウマチ専門医の間では用量の変更を求める意見が強く、そうした声を背景に公知申請の形で2011年 2 月に本邦でも週 16 mg までの投与が認められた。MTX は効果発現が速やかであり、また他の経口抗リウマチ薬と比較して効果減弱（エスケープ現象）が起こりにくい。用量依存性の副作用として、骨髄抑制、肝障害、嘔気がある。これらの副作用の発現予防のために葉酸製剤（通常はフォリアミン[®]で週 5 mg）の併用が推奨されている。予防の際はフォリアミン[®]を使用するが、重篤な肝臓障害や骨髄抑制の際の治療に

は活性型葉酸製剤であるロイコボリン[®]を使用しなければならない。また、MTX は腎排泄でありクレアチニンクリアランスあるいは estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) が $30 \text{ ml/min.}/1.73 \text{ m}^2$ 以下の症例では投与すべきでなく、 $30 - 60 \text{ ml/min.}/1.73 \text{ m}^2$ の場合は慎重な投与が必要である。稀ではあるが重篤な副作用に薬剤性間質性肺炎があり、約 0.5–1.0% の頻度で発生するとされる。当科においても重篤な MTX 肺炎を経験している（図 6）。MTX 肺炎は薬剤に対するアレルギー反応と考えられており、用量非依存性とされる。既存の間質性肺炎は MTX 肺炎のリスク因子であるため⁷⁾、投与前には胸部単純 X-P、胸部 CT、シアル化糖鎖抗原 KL-6 などによる呼吸器のスクリーニングが必要であり注意を要する。RA 患者は既存の肺合併症がしばしばみられる⁸⁾。また B 型肝炎ウイルスキャリアも禁忌であり、投与前に HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体の確認が必要である。日本リウマチ学会より MTX 診療ガイドラインがまとめられ発売されており、その熟知が必要である⁹⁾。

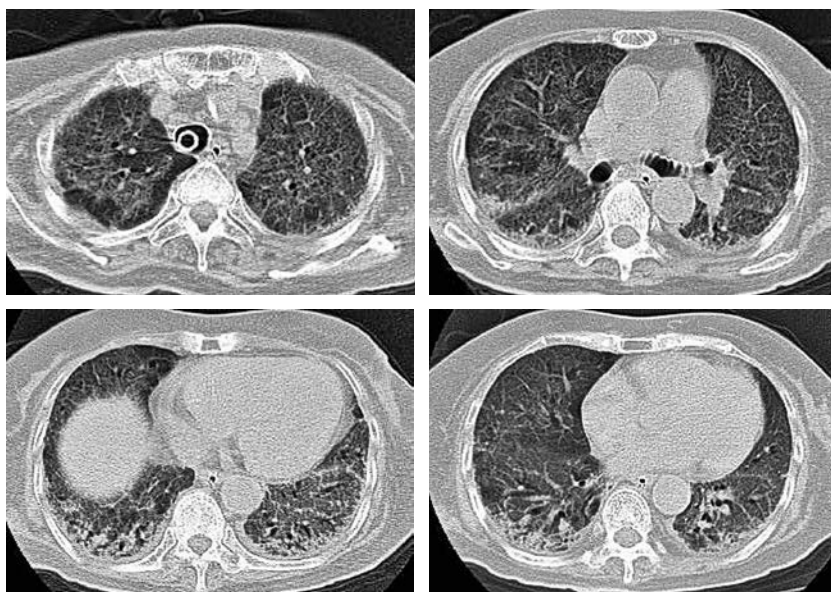


図 6 MTX による薬剤性間質性肺炎

77歳女性。MTX 開始後 4 か月時に急性間質性肺炎を発症。MTX の抗 RA 効果は良好であった。メチルプレドニゾロン・パルス療法、エンドキサン・パルス療法施行するも効果なく死亡した。

6. 生物学的製剤について

Bio は抗体あるいは受容体の構造を持つ、高分子蛋白製剤であり、それぞれの薬剤がある決まった標的分子を持ち、その標的分子に結合し、その作用を減弱させることで抗リウマチ作用を発揮する。現在本邦では6種類の製剤が使用可能である(表4)。MTXなどの疾患修飾性抗リウマチ薬(DMARDs)が効果不十分の場合にDMARDsと併用して、あるいはBio単独で使用されるが、一般的にどの製剤でもMTXと併用したほうが効果は

良い。抗体製剤であるインフリキシマブやアダリムマブでは、それぞれの抗体に対する中和抗体が人体内で産生され、これが薬剤の効果減弱の一因であることがわかっているが¹⁰⁾、MTXはこれらの中和抗体の産生を抑制する作用も有している。標的分子はTNF- α 、IL-6、Tリンパ球表面抗原(CD80/86)であり、BioはRAの病理に関与している炎症性サイトカインやTリンパ球の作用を減弱させることで抗リウマチ作用を発揮する。Bio治療は一般に効果は即効性であり、またDMARDs単独よりもDMARDs+Bioの方が疾患活動性抑制効果は優れており、骨関節破壊の抑制作用も優れている¹¹⁾。そうしたメリットの高い薬剤であるが、重篤な感染症やその高い薬剤費といったデメリットもあり、患者選択には慎重さを要する。投与前には結核や真菌といった感染症、間質性肺炎、ウイルス性肝炎のスクリーニングが必須である。Bio治療、中でも抗TNF療法は結核免疫を減弱させる作用があり、治療中の結核発症に注意が必要であり、ハイリスク症例では6～9ヶ月のイソニアジドの予防内服が推奨されているが、100%確実に予防できるわけではない(図7)¹²⁾。ニューモシスチス肺炎も重篤な日和見感染症でありBio治療中に発症することがある(図8)¹³⁾。その予防としてはST合剤(バクタ[®])が使用される。B型肝炎ウイルスキャリアへの投与は原則禁忌であるが、

表4 本邦でRAに対し臨床使用が可能な生物学的製剤

	レミケード [®]	エンブレル [®]	ヒュミラ [®]	アクテムラ [®]	オレンシア [®]	シンボニー [®]
製剤種別	抗体	受容体	抗体	抗体	受容体	抗体
ターゲット	TNF- α	TNF- α , β	TNF- α	IL-6	Tリンパ球	TNF- α
投与方法	点滴	皮下注射	皮下注射	点滴	点滴	皮下注射
投与間隔	8週間隔(4週間まで短縮可能)	週1回	2週間隔	4週間隔	4週間隔	4週間隔
MTXの併用	必須	非必須	非必須	非必須	非必須	非必須
自己注射	不可能	可能	可能	不可能	不可能	不可能

2012年1月時



図7 インフリキシマブ投与中に発症した肺結核
65歳男性。スクリーニング検査でツベルクリン陽性であり、実母に結核歴があったことから、イソニアジドの結核予防投与を9か月施行したが、予防投与終了後に肺結核を発症した。



図8 エタネルセプト投与中に発症したニューモシスチス肺炎

34歳女性。若年性特発性関節炎からのキャリアオーバー例。エタネルセプトを8回投与したところニューモシスチス肺炎と帯状疱疹を同時に発症した。気管支肺胞洗浄液からカリニPCR陽性。バクタとペンタミジンで加療し治癒した。

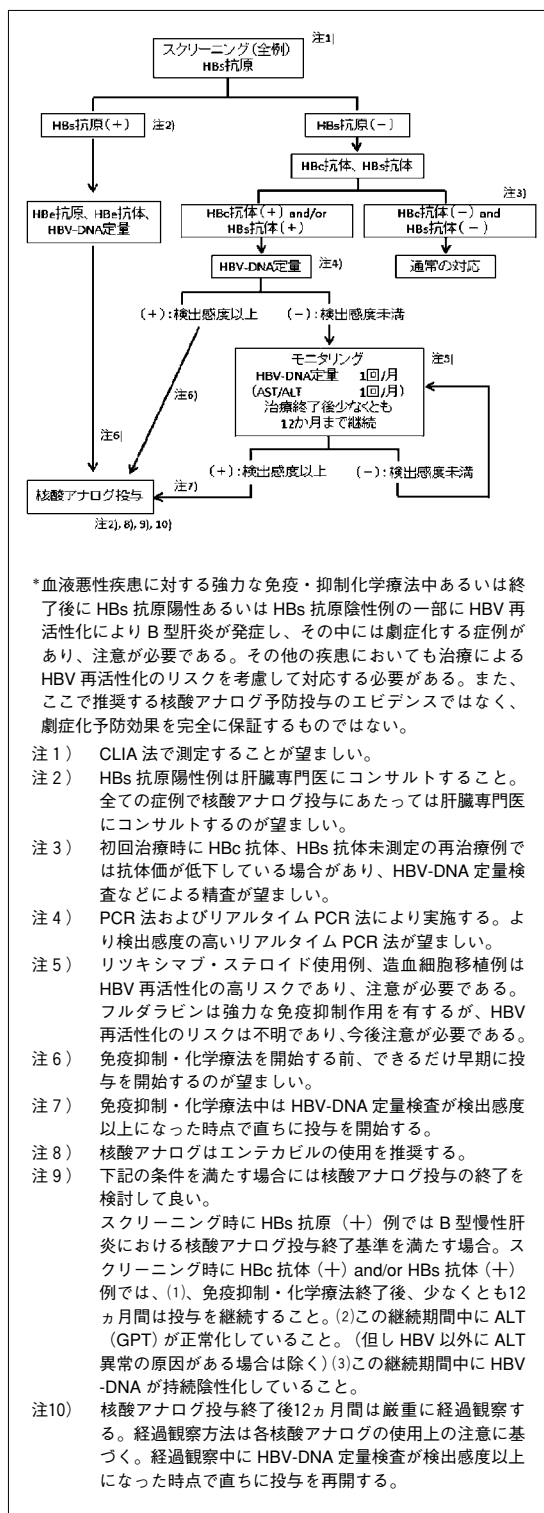


図9 免疫抑制剤投与時のB型肝炎スクリーニングの流れ

近年B型肝炎ウイルスの既感染患者であると考えられていた症例に、生物学的製剤などの免疫抑制剤を投与するとB型肝炎ウイルスの再活性化(de novo 肝炎)がおこるという知見が得られ、RA診療においても注意が喚起されている(図9)。厚生労働省の研究班より免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策に関するガイドラインが発表されており、これを遵守する必要がある¹⁴⁾。

7. ACR/EULAR 新寛解基準

RAの治療目標としては寛解であるという考えが広まりを見せたが、どの基準を用いて寛解を定義するかは議論があった。さまざまな疾患活動性評価法がある中で(図10)、Disease Activity Score 28 (DAS28)の寛解基準が汎用されてきたが、この基準による寛解は、必ずしもRA患者の関節破壊の進行抑制や生活の質(Quality of Life; QOL)の維持につながらないことがスクリーニング時に示され、より厳格な寛解基準がACRとEULARの合同で発表された¹⁵⁾。その定義には2種類ありBoolean基準とSimplified Disease Activity Index (SDAI)基準(SDAI<3.3)である。Boolean基準とは疼痛関節数≤1、腫脹関節数≤1、CRP≤1mg/dL、患者による全般評価(いわゆるVAS)≤1cm(最大10cm)の4項目をすべて満たしたときに寛解と定義するものである。これらの新しい寛解基準を満たすのは非常に困難で

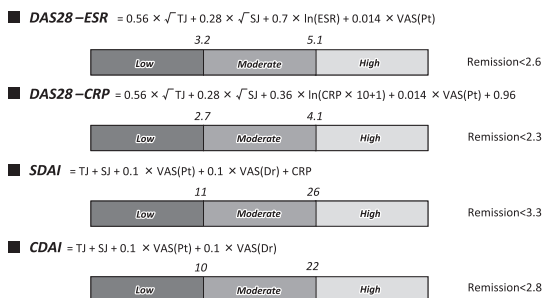


図10 種々の疾患活動性評価法とそのカットオフ値

TJ; Tender joint, SJ; Swollen joint, CRP; C-reactive protein, VAS; Visual analogue scale, DAS; Disease activity score, SDAI; Simplified disease activity index, CDAI; Clinical disease activity index

表5 Treating RA to Target

Overarching Principles

- 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最も重要である
- 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 ; T2T)」は、関節リウマチのアウトカム改善に最も効果的である

Recommendations

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

はあるが、これらを満たすことができれば、RA 患者の関節破壊抑制や QOL の維持がかなり保障される。しかし、SDAI では寛解基準は厳格であるが、低疾患活動性は DAS28 よりもやさしい傾向があるため¹⁶⁾、DAS28 も引き続き使用されることになると考えられる。いずれにしてもこうした総合的な疾患活動性指標を用いて RA を評価して治療を適正化することや、臨床研究を行うことは、完全に世界の RA 診療のコンセンサスとなっており、例えば CRP 値のみで疾患活動性を評価し、治療を進めてゆくことは推奨されない。

8. 目標達成に向けた治療**(Treat to Target ; T2T)**

以上に述べたような診療ツールを基本としてこれからの RA 診療を進めていくのであるが、それらを実際にどのような基本理念ですすめてゆくのかという世界的なコンセンサスの形成を目的として Treat to Target (T2T) と呼ばれる RA 治療の指針が発表された (表5)¹⁷⁻¹⁸⁾。この中には、どの薬剤を使えば効果的な RA 治療が行えるなどといった、いわゆる薬剤使用の How To は書かれておらず、RA 診療の原理と原則がまとめられ

ている。特に重要と考えられるのは、治療目標は臨床的寛解であるということが明確に記されたことである。またそれを達成するために治療者は最低3ヵ月毎に治療内容を見直し、必要であれば修正してゆくことが必要であるとされる。この T2T は治療者だけではなく患者にもそれを周知徹底することを目標としており、患者向けに平易な表現で書かれた T2T も発表されている¹⁹⁻²⁰⁾。

9. おわりに

RA の新しい診療体系について概説した。RA 治療は MTX と Bio を武器として急速な進歩を遂げた。そして発症早期からそのような武器を適切に使用してゆけば、従来見られていた重篤な関節機能障害に至る可能性は少なく、人工関節置換術といった手術の施行頻度の減少も期待される。しかし現状の臨床では、RA 患者は早期例のみではなく、長期罹患例が依然多数派であり、実臨床においては長期罹患患者の診療をする場合が圧倒的に多い。こうした患者は肺障害や腎障害など合併症を有しているケースも多く、MTX や Bio といった薬剤の使用を躊躇することによく遭遇する。こうした長期罹患例や合併症を有している症例に

対する確立した薬物治療戦略はなく、我々リウマチ医はそうした患者さんの治療についても今後考えてゆかねばならない。また、私自身は整形外科医でもあるが、手術治療についても、より高いレベルが求められており、従来あまり行われなかった指の人工関節や足部の骨切り術などが施行されるようになってきた。適切な症例に適切なタイミングで手術治療を行うことは、今後のRA診療についても重要であると考えられ、手術治療の重要性は今後も保たれるであろう。かねてから言われていることであるが、薬物治療、手術治療、そして本稿では触れなかったがリハビリテーションの3つと患者教育を加えた4本柱をバランスよく行ってゆくことは、これからのRA診療においても基本中の基本であると考ええる。

参考文献

1. Wanstat A, Wakeland E. The genetics of complex autoimmune diseases: non-MHC susceptibility genes. *Nat Immunol.*, 2: 802-809, 2001.
2. Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF et al. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol.*, 16: 585-591, 1989.
3. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria. *Arthritis Rheum.*, 62: 2569-2581, 2010.
4. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 31: 315-324, 1988.
5. 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.*, 59: 762-784, 2008.
6. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC 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.
7. Ohsone Y, Okano Y, Kameda H et al. Clinical characteristics of patients with rheumatoid arthritis and methotrexate induced pneumonitis. *J Rheumatol.*, 24, 2299-2303, 1997.
8. 平野裕司、小嶋俊久、金山康秀 他: 関節リウマチ患者の呼吸器に関する調査 中部リウマチ、39、84-85、2008.
9. 日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン策定小委員会(鈴木康夫、亀田秀人、神戸克明 他): 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、羊土社、東京、2011.
10. Nobuyuki Miyasaka, The CHANGE Study Investigators. Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. *Mod Rheumatol.*, 18: 252-262, 2008.
11. van der Heijde D, Klareskog L, Landewé R et al. Disease remission and Sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*, 56, 3928-3939, 2007.
12. Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y et al. A case of lung tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab after antituberculosis chemoprophylaxis with isoniazid. *Mod Rheumatol.*, 19, 323-328, 2009.
13. Hirano Y, Kojima T, Kanayama Y et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis patients with a history of deep prosthetic joint infection: a report of four cases. *Mod Rheumatol.*, 5, 542-547, 2011.
14. 坪内博仁、熊田博光、清澤研道 他: 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告-肝臓、50、38-42、2009.
15. 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. *Ann Rheum Dis.*, 70, 404-413, 2011.
16. 平野裕司、大石幸由、三重野琢磨 他: 関節リウマチの臨床的評価法(DAS 28, SDAI, CDAI)の比較～抗TNF療法施行例を用いた検討～臨床リウマチ、22、281-287、2010.
17. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JWJ et al. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis.*, 69, 631-637, 2010.
18. 竹内勤: 治療戦略の進歩 Treat to Target 治療学、44、1081-1085、2010.
19. de Wit MPT, Smolen JS, Gossec L et al. Treating rheumatoid arthritis to target: the patient version of the international recommendations. *Ann Rheum Dis.*, 70, 891-895, 2011.
20. 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、46、297-302、2011.