

2015 年 ACR RA 治療ガイドラインの詳細

国立病院機構九州医療センター リウマチ・膠原病センター

宮原 寿明

(2016 年 第 17 回博多リウマチセミナー)

近年、bDMARD（生物学的製剤）を中心とする新しい治療薬の導入により、関節リウマチ（RA）診療方針も大きく変わってきた。この大きく変化した薬物療法に対応するための RA 診療ガイドライン/リコメンデーションとして、これまで ACR では 2008 リコメンデーション¹⁾および 2012 改訂版²⁾が、EULAR では、2010 リコメンデーション³⁾ および 2013 改訂版⁴⁾が発表されてきた。日本でも、我が国の RA 診療に特化したガイドラインとして関節リウマチ診療ガイドライン 2014⁵⁾が発表された。さらに近年の診療ガイドライン作成プロセスでは、エビデンスに加えて、推奨度決定に GRADE 法の手法が用いられるようになったことから、ACR でも GRADE 法を用いた新しい診療ガイドライン作成が進められてきた。その結果、2014 年 11 月の ACR/ARHP Annual Meeting で 2015 ACR RA 治療ガイドラインのドラフトが呈示され、ACR および journal による review を経て 2015 年 11 月に on line で正式に発表された⁶⁾。今回の新しいガイドラインでは、最近の治療法の進展、安全性の考慮、グルココルチコイド使用法、薬剤の tapering 法など新しい内容が含まれており、その内容について概説する。

1. ACR RA 治療ガイドラインにおける 6 つの主要なトピックス

- 1) DMARDs（ヒドロキシクロロキン、レフルノミド、MTX、SASP）、生物学的製剤、トファシチニブの使用、中止、減量の方法と T2T の戦略について
- 2) グルココルチコイドの使用法について
- 3) 高リスク患者での生物学的製剤の使用法について
- 4) DMARDs もしくは生物学的製剤治療中もしくは治療開始前の患者のワクチンの使用について
- 5) 生物学的製剤およびトファシチニブ治療開始のための結核スクリーニング方法について
- 6) 経口 DMARDs の定期検査の方法について

2. GRADE 法による作成

- 1) 推奨の強さをエビデンスレベルだけではなく、価値観や好み、医療資源などを考慮して判定している
→観察研究の結果で強い推奨 高レベルエビデンスに基づいても弱い推奨があり得る
- 2) コクランや NICE などの有名なシステマティックレビューやガイドラインが採用している作成方法
- 3) その時点で入手できる最善のエビデンスを使用している
- 4) クリニカルクエスチョンを PICO の形で形式化してエビデンスを当てはめてゆく
- 5) 患者側の因子が十分に考慮されたものである（投票委員会に患者代表も入っている）

3. ACR RA 治療ガイドラインにおける推奨度

患者・臨床医・行政の 3 つの立場から「推奨度」を解釈

	強い推奨	条件付き推奨
患者の立場	この状況ではほぼ全員がその推奨に沿った治療を希望し、ほんの一部の人たちが受け入れないだろう	この状況では半数以上の患者は示唆された診療方法を希望するはずだが、その診療方法を希望しない患者も多い
臨床医の立場	ほとんどの患者がその介入を受け入れられるようにすべきである	患者の価値観や選好に沿う意思決定を行うための意思決定支援が有用であろう
行政の立場	ほとんどの状況で施策として採用することができる	行政的には、多くの利害関係者の参加の下で、かなりの議論が必要であろう

4. 2015 ACR RA 治療ガイドラインの主な追加・変更点

- 1) 予後不良因子の有無が除外された
- 2) 疾患活動性が 3 分割から 2 分割へ変更された
- 3) 初期治療が DMARD 単独療法に統一された
- 4) 生物学的製剤として TNF・Non-TNF が併記された
- 5) TOF が追加された
- 6) GC の用量・投与期間が細かく設定された
- 7) RA 再燃時等における GC の短期間・低用量投与が積極的に推奨された
- 8) DMARD 投与中の検査値モニタリングの期間を細かく設定した
- 9) ハイリスク症例への推奨薬剤が変更された
- 10) RA 治療は「中止」ではなく「漸減」するのがよい

5. 早期 RA 患者への推奨と治療アルゴリズム

- 1) 早期 RA（発症後 6 カ月未満）患者への推奨

早期 RA 患者への推奨	エビデンスレベル (エビデンス評価)
1. 疾患活動性に関わらず、目標を持たない治療アプローチよりも T2T の治療戦略を推奨する (PICO A. 1)	低
2. DMARD 未治療の患者で疾患活動性が低い場合： ・ DMARD2 剤併用よりも単剤治療を推奨する (PICO A. 2) ・ DMARD3 剤併用よりも単剤治療を推奨する (PICO A. 3)	低 低
3. DMARD 未治療の患者で疾患活動性が中等度もしくは高度の場合 ・ DMARD2 剤併用よりも単剤治療を推奨する (PICO A. 4) ・ DMARD3 剤併用よりも単剤治療を推奨する (PICO A. 5)	中等度 高
4. DMARD 単剤治療にも関わらず（ステロイドの併用の有無にかかわらず）疾患活動性が中等度もしくは高度を維持した場合、DMARD 単剤治療を続けるよりも、DMARD 併用療法もしくは TNF 阻害剤もしくは非 TNF 阻害剤による治療を推奨する（推奨の順番はない）(PICO A. 7)	低
5. DMARDs による治療にも関わらず疾患活動性が中等度もしくは高度を維持した場合： ・ トファシチニブ単剤治療よりも TNF 阻害剤単剤治療を推奨する (PICO A. 8) ・ トファシチニブ+MTX 治療よりも TNF 阻害剤+MTX 治療を推奨する (PICO A. 9)	低 低
6. DMARD による治療 (PICO A. 6) もしくは生物学的製剤による治療 (PICO A. 12) にも関わらず疾患活動性が中等度もしくは高度を維持した場合、少用量のステロイドを追加する	中等度 低
7. 疾患が再燃した場合、できるだけ早期に可能な限りの少用量のステロイドをできるだけ短期間追加処方する	非常に低

*ステロイドの用量・投与期間

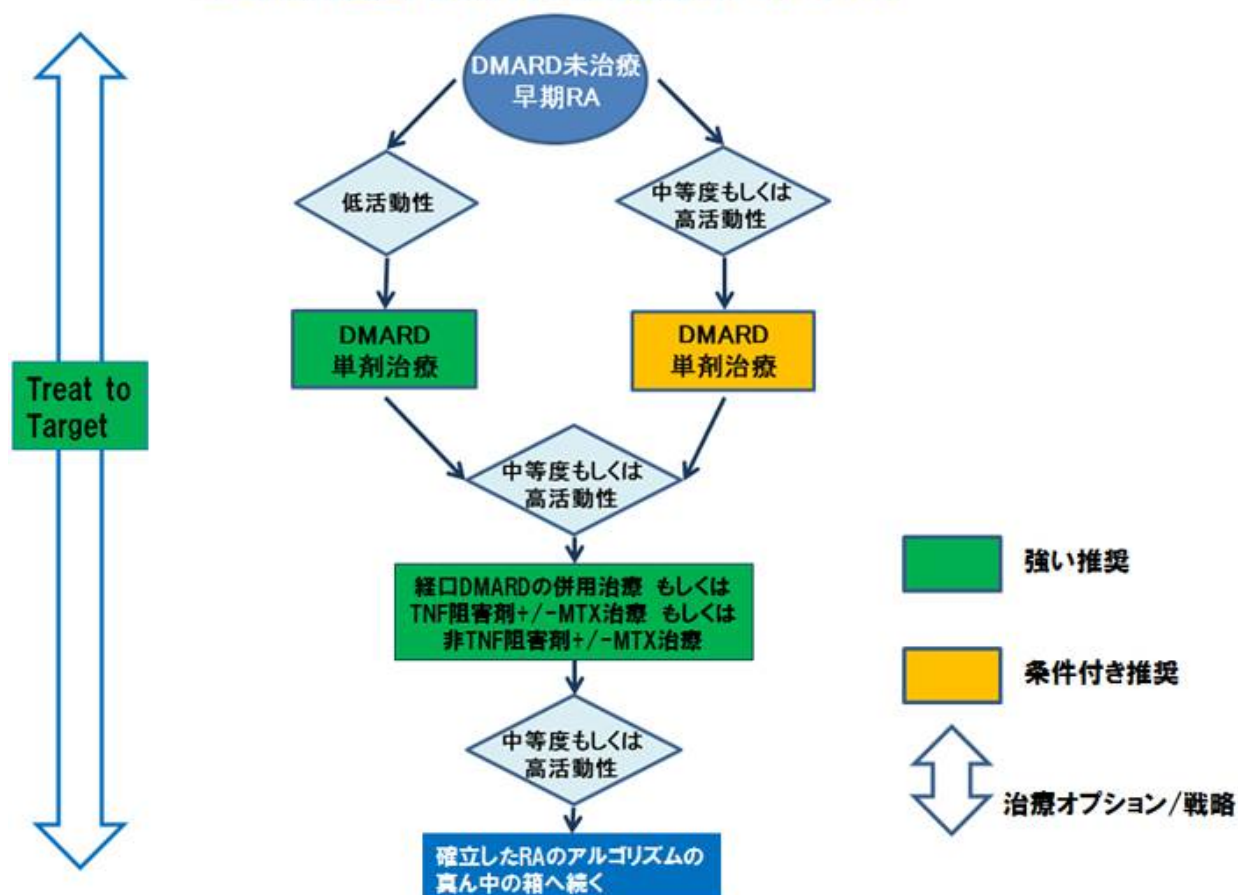
Low-dose GC ≤10mg/day of PSL

High-dose GC >10mg/day of PSL and up to 60mg/day with a rapid taper

Short-term GC <3 month treatment

2) 早期 RA（発症後 6 カ月未満）の治療アルゴリズム

ACR 2015 関節リウマチ治療ガイドライン
早期RA(発症から6か月未満)治療のアルゴリズム



6. 確立した RA 患者への推奨

確立した RA 患者への推奨	エビデンスレベル (エビデンス評価)
1. 疾患活動性に関わらず、目標を持たない治療アプローチよりも T2T の治療戦略を推奨する (PICO B. 1)	中等度
2. DMARD 未治療の患者で疾患活動性が低い場合、TNF 阻害剤よりも DMARD 単剤治療 (MTX 優先) を推奨する (PICO B. 2)	低
3. DMARD 未治療の患者で疾患活動性が中等度もしくは高度の場合： ・トファシチニブよりも単剤治療を推奨する (PICO A. 3) ・DMARD 併用療法よりも単剤治療を推奨する (PICO B. 4)	中等度 高
4. DMARD 単剤治療にも関わらず疾患活動性が中等度もしくは高度を維持した場合、DMARD 単剤治療を続けるよりも、DMARD 併用療法もしくは TNF 阻害剤もしくは非 TNF 阻害剤もしくはトファシチニブによる治療を推奨する (すべての選択肢で MTX の併用・非併用があり、推奨の順番はない) (PICO A. 5)	中等度～非常に低
5. TNF 阻害剤単剤治療 (DMARD の併用なし) にも関わらず疾患活動性が中等度もしくは高度を維持す	高

る場合、TNF 阻害剤単独治療を続けるよりも 1 剤か 2 剤の DMARD を追加処方することを推奨する (PICO B.6)	
--	--

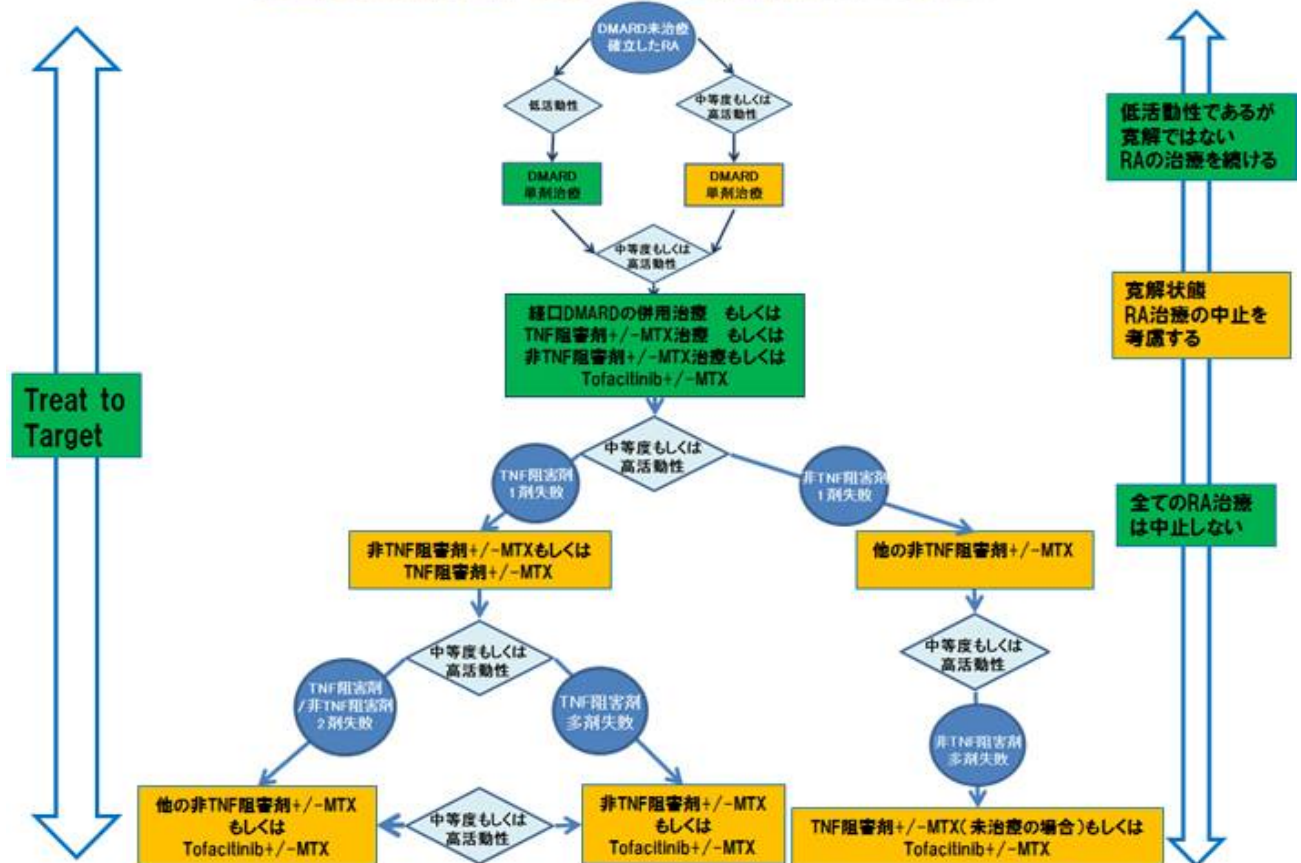
6. TNF 阻害剤を 1 剤試したのにも関わらず疾患活動性が中等度もしくは高度を維持する場合： ・MTX 併用もしくは非併用で他の TNF 阻害剤で治療するよりも MTX 併用もしくは非併用で非 TNF 阻害剤で治療することを推奨する (PICO B.12 及び B.14) ・MTX 併用もしくは非併用でトファシチニブで治療するよりも MTX 併用もしくは非併用で非 TNF 阻害剤で治療することを推奨する (PICO B.13 及び B.15)	低～非常に低 非常に低
7. 非 TNF 阻害剤を 1 剤試したのにも関わらず疾患活動性が中等度もしくは高度を維持する場合、MTX 併用もしくは非併用でトファシチニブで治療するよりも MTX 併用もしくは非併用で他の非 TNF 阻害剤で治療することを推奨する (PICO B.16 および B.17)	非常に低
8. TNF 阻害剤で続けて 2 剤以上試したのにも関わらず疾患活動性が中等度もしくは高度を維持する場合、(MTX 併用もしくは非併用で)ほかの TNF 阻害剤やトファシチニブで治療するよりも MTX 併用もしくは非併用で初めての非 TNF 阻害剤で治療することを推奨する (PICO B.8 B.9 B.10 B.11)	非常に低
9. TNF 阻害剤を複数試しても疾患活動性が中等度もしくは高度を維持する場合、非 TNF 阻害剤がオプションにない場合は MTX 併用もしくは非併用での他の TNF 阻害剤で治療するよりも MTX 併用もしくは非併用でトファシチニブで治療することを推奨する (PICO B.23 及び B.24)	低
10. TNF 阻害剤少なくとも 1 剤及び非 TNF 阻害剤少なくとも 1 剤を試したのにも関わらず疾患活動性が中等度もしくは高度を維持する場合： ・トファシチニブによる治療より MTX 併用もしくは非併用で他の非 TNF 阻害剤で治療することを推奨する (PICO B.21 及び B.22) ・疾患活動性が中等度もしくは高度を維持するなら他の TNF 阻害剤よりも MTX 併用もしくは非併用でトファシチニブによる治療を推奨する (PICO B.19 および B.20)	非常に低 非常に低
11. DMARD、TNF 阻害剤および非 TNF 阻害剤を試したのにも関わらず疾患活動性が中等度もしくは高度を維持する場合、短期間の低用量ステロイド治療を追加する (PICO B.26 及び B.27)	高～中等度
12. DMARD、TNF 阻害剤および非 TNF 阻害剤で治療している患者が再燃した場合、できるだけ早期に可能な限り低用量のステロイド治療をできるだけ短期間加える (PICO B.28 および B.29)	非常に低
13. 患者が寛解状態となった場合： ・DMARD 治療を中止する (PICO B.31) ・TNF 阻害剤、非 TNF 阻害剤もしくはトファシチニブ治療を中止する (PICO B.33、B.35、B.37) (さらに推奨 15 も参照)	低 非常に低
14. 疾患活動性が低の場合： ・DMARD の治療を継続する (PICO B.30) ・TNF 阻害剤、非 TNF 阻害剤もしくはトファシチニブを個別に中止するよりも継続することを推奨 (PICO B.32、B.34 及び B.36)	中等度 高～非常に低
15. 患者の疾患が寛解である場合、RA 治療の全てを中止してはいけない (PICO B.38)	とても低

***血算、肝機能、腎機能（クレアチニン）のモニタリング（レフルノミド、MTX、SASP）**

治療期間	< 3 months	:	2-4 weeks
治療期間	3 - 6 months	:	8-12 weeks
治療期間	> 6 months	:	12 weeks

7. 確立した RA（発症から 6 カ月以上）の治療アルゴリズム

ACR 2015 関節リウマチ治療ガイドライン
確立したRA(発症から6か月以上)治療のアルゴリズム



8. 高リスク RA 患者に対する推奨

高リスク状態	推奨	エビデンスレベル
うっ血性心不全 (CHF)		
CHF	TNF 阻害剤による治療よりも DMARD 併用もしくは非 TNF 阻害剤もしくはトファシチニブによる治療を推奨 (PICO C. 1、C. 2 及び C. 3)	中等度～非常に低
TNF 阻害剤療法中で CHF 悪化	他の TNF 阻害剤による治療よりも DMARD 併用もしくは非 TNF 阻害剤もしくはトファシチニブによる治療を推奨 (PICO C. 4、C. 5 及び C. 6)	非常に低
B 型肝炎		
活動性の B 型肝炎感染者及び効果的な抗ウイルス治療を受けているもしくは受けたことのある患者	非感染患者と同じ推奨で良い (PICO D. 1) (つまり治療選択に影響しない)	非常に低
C 型肝炎		
C 型肝炎感染者及び効果的な抗ウイルス治療を受けているもしくは受けたことのある患者	非感染患者と同じ推奨で良い (PICO E. 1) (つまり治療選択に影響しない)	非常に低
C 型肝炎感染者及び効果的な抗ウイルス治療を受けていないもしくは受ける必要のある患者	TNF 阻害剤による治療よりも DMARD による治療を推奨 (PICO E. 2)	非常に低

9. 治療歴のある悪性腫瘍および未治療の悪性腫瘍に対する推奨

治療歴のある悪性腫瘍および未治療の悪性腫瘍		
以前に治療したことがある皮膚がん および未治療の皮膚がん(メラノーマ および非メラノーマ)	メラノーマの患者には生物学的製剤による治療よりも DMARD による治療を推奨する (PICO F. 1) メラノーマの患者にはトファシチニブによる治療よりも DMARD による治療を推奨する (PICO F. 2) 非メラノーマの患者には生物学的製剤による治療よりも DMARD による治療を推奨する (PICO F. 3) 非メラノーマの患者にはトファシチニブによる治療よりも DMARD による治療を推奨する (PICO F. 4)	非常に低
以前に治療したことのあるリンパ増 殖性疾患	TNF 阻害剤による治療よりもリツキシマブによる治療を推 奨する (PICO G. 1)	非常に低
以前に治療したことのあるリンパ増 殖性疾患	TNF 阻害剤による治療よりも DMARD 併用もしくはアパタセ プトもしくはトファシチニブによる治療を推奨 (PICO G. 2、 G. 3 及び G. 4)	非常に低
以前に治療したことのある固形組織 悪性腫瘍	悪性腫瘍のない患者と同じ推奨 (PICO H. 1)	非常に低

10. 重症感染症の既往

重篤感染症の既往		
重篤感染症の既往	TNF 阻害剤による治療よりも DMARD 併用による治療を推奨 (PICO I. 1) TNF 阻害剤による治療よりもアパタセプトによる治療を推 奨 (PICO I. 2)	非常に低

文献

- 1) Saag KG, Teng GG, Patcar NM et al. American College of Rheumatology 2008 recommendation for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 762-784.
- 2) Singh JA, Furst DE, Bharat A et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 625-639.
- 3) Smolen JS, Landewe R, Breedveld FC et al. Eular recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jun; 69(6): 964-975.
- 4) Smolen JS, Landwe R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendation for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs; 2013 update. *Ann Rheum Dis*. 2014 Mar; 73(3): 492-509.
- 5) 日本リウマチ学会. 関節リウマチ診療ガイドライン 2014. メディカルレビュー社. 東京. 2014; 173-175.
- 6) Singh JA, Saag KG, Louis Bridges Jr S et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2015 Nov 6. doi: 10.1002/art.39480.
- 7) Singh JA, Saag KG, Louis Bridges Jr S et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res(Hoboken)* 2015 Nov 6. doi: 10.1002/acr.22783.
- 8) Anderson J, Caplan L, Jazdany J et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 640-647.