

patients who did not develop PCP during adalimumab treatment were collected.

Results For the PCP patients, the median age was 68 years old, with a median RA disease duration of eight years. The median length of time from the first adalimumab injection to the development of PCP was 12 weeks. At the onset of PCP, the median dosages of prednisolone and methotrexate were 5.0 mg/day and 8.0 mg/week, respectively. The patients with PCP were significantly older ($p < 0.05$) and had more structural changes ($p < 0.05$) than the patients without PCP. Computed tomography of the chest revealed ground-glass opacity without interlobular septal boundaries in the majority of the patients with PCP. Three PCP patients died.

Conclusions PCP may occur early in the course of adalimumab therapy in patients with RA. Careful monitoring, early diagnosis, and proper management are mandatory to secure a good prognosis for these patients.

Keywords Adalimumab ·
Pneumocystis jirovecii pneumonia ·
 Rheumatoid arthritis · TNF antagonist

H. Kodama
 Nagara Orthopaedic Clinic, 3-10-12 Yashiro,
 Gifu-shi, Gifu 502-0812, Japan

S. Sugii
 Department of Rheumatic Diseases,
 Tokyo Metropolitan Tama Medical Center,
 2-8-29 Musashidai, Fucyu-shi, Tokyo 183-8524, Japan

T. Kuroiwa
 Department of Medicine and Clinical Science,
 Gunma University Graduate School of Medicine,
 3-39-15 Syowamachi, Maebashi-shi, Gunma 371-8511, Japan

Y. Nawata
 Center for Rheumatic Diseases, Chibaken Saiseikai Narashino
 Hospital, 1-1-1 Izumi-cho, Narashino, Chiba 275-8580, Japan

K. Shiozawa
 Rheumatic Diseases Center, Kohnan Kakogawa Hospital,
 1545-1 Kanno-cho-saijiyo, Kakogawa, Hyogo 675-8545, Japan

A. Ogata
 Department of Respiratory Medicine, Allergy and Rheumatic
 Diseases, Osaka University Graduate School of Medicine,
 2-2 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

S. Sawada
 Sekimachi Hospital, 1-6-19 Sekimachikita,
 Nerima-ku, Tokyo 177-0051, Japan

Y. Matsukawa
 Division of Hematology and Rheumatology, Department
 of Medicine, Nihon University School of Medicine,
 30-1 Oyaguchikami-cho, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan

Introduction

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic inflammatory disease characterized by persistent synovitis and structural damage to multiple joints. Tumor necrosis factor (TNF) is abundantly produced in the inflamed synovium and contributes to the immunopathogenesis of the disease. Adalimumab is the first fully human monoclonal antibody against TNF; treatment with this biologic agent has been well established in patients with RA in multiple clinical trials [1–3]. On the other hand, treatment with adalimumab, as well as infliximab and etanercept, has been associated with increased risk for opportunistic and serious infections in cohort studies using RA patient registries [4–7]. In Japan, strict post-marketing surveillance (PMS) programs have been conducted for patients with RA given TNF antagonists. The numbers of RA patients with *Pneumocystis jirovecii* (*P. jirovecii*) pneumonia (PCP) who were treated with infliximab, etanercept, or adalimumab were 22 (0.4 %) out of 5,000 patients, 25 (0.18 %) out of 13,894 patients, and 25 (0.33 %) out of 7,469 patients, respectively, in these PMS programs [6–8]. Note that these incidence rates of PCP in Japan are apparently higher than the corresponding figure (0.01 %) reported from the United States [9].

T. Okazaki
 Division of Rheumatology and Allergy, Department of Internal
 Medicine, St. Marianna University School of Medicine,
 2-16-1 Sugao, Miyamae-ku, Kawasaki, Kanagawa 216-8511,
 Japan

M. Mukai
 Division of Rheumatology and Clinical Immunology,
 Department of Medicine Sapporo City General Hospital,
 Kita 11-jo, Nishi-13 Chome, Chuo-ku, Sapporo 060-8604, Japan

M. Iwahashi
 Division of Rheumatology, Higashihiroshima Memorial
 Hospital, 2214 Saijyocoyoshiyuki, Higashihiroshima,
 Hiroshima 739-0002, Japan

K. Saito · Y. Tanaka
 The First Department of Internal Medicine,
 School of Medicine, University of Occupational
 and Environmental Health, 1-1 Iseigaoka,
 Yahatanishi-ku, Kitakyushu 807-8555, Japan

N. Miyasaka
 Global Center of Excellence (GCOE) Program, International
 Research Center for Molecular Science in Tooth and Bone
 Diseases, Tokyo Medical Dental University, 1-5-45 Yushima,
 Bunkyo-ku, Tokyo 113-8519, Japan

We have previously described the clinical characteristics and risk factors for PCP in RA patients treated with infliximab [10, 11] and etanercept [12]. These risk factors included older age and presence of coexisting lung diseases for both TNF antagonists, a higher daily dose of prednisolone (PSL) for infliximab, and a higher weekly dose of methotrexate (MTX) for etanercept. Considering the similar incidence of PCP in the PMS programs among the three TNF antagonists, it is clinically important and intriguing to characterize PCP in RA patients given adalimumab and to compare the results with those obtained for RA patients treated with other TNF antagonists.

In this paper, we report detailed clinical, laboratory, and radiographic features of PCP that developed in RA patients during treatment with adalimumab. Furthermore, we compared 17 RA patients receiving adalimumab who developed PCP with 89 RA patients who did not develop PCP during treatment, and identified risk factors for PCP in patients with RA treated with adalimumab.

Materials and methods

Patients

Patients included in the present study fulfilled the 1987 American College of Rheumatology (formerly the American Rheumatism Association) criteria for RA [13] and received adalimumab (40 mg every two weeks) with or without concomitant MTX. Between April 2008 and April 2010, 17 patients with PCP (PCP group) were collected from 16 hospitals through either the PMS program for adalimumab ($n = 16$) or through a voluntary case report by attending physicians at a scientific meeting ($n = 1$). We convened a face-to-face meeting in March 2011 to discuss diagnosis and treatment for the collected cases among the investigators of this study. RA patients who did not develop PCP during adalimumab therapy for at least one year from the first dose of adalimumab (non-PCP group, $n = 89$) were randomly collected from the participating hospitals of this study. Other eligibility criteria for the non-PCP group were registration in the PMS program of adalimumab and the use of adalimumab five times or more. The median (range) observation period for the non-PCP group treated with adalimumab was 365 (63–365) days. To increase the statistical power of this case-control study, the number of patients in the non-PCP group was designed to be about five times as many as that in the PCP group [14].

Diagnostic criteria for PCP

Previously established diagnostic criteria for PCP [15, 16] were used in the present study [10]. A diagnosis of PCP

was considered definitive if a patient fulfilled the following four conditions: clinical manifestations (fever, dry cough, or dyspnea), hypoxemia, interstitial infiltrates on chest radiographs, and microscopic detection of *P. jirovecii* in induced sputum or bronchoalveolar lavage fluid. The diagnosis of PCP was considered presumptive if a patient fulfilled all of these conditions except for the microscopic detection of *P. jirovecii* in the absence of other infectious diseases and the presence of either a positive polymerase chain reaction (PCR) test for *P. jirovecii* DNA or increased serum 1,3- β -D-glucan (BDG) levels (Fungitec G test MK; Seikagaku, Tokyo, Japan or Wako β -D-glucan test; Wako Pure Chemical Industries, Tokyo, Japan) [17, 18] along with a response to standard treatments for PCP. Both the PCR test for *P. jirovecii* DNA and that for serum BDG are commercially available, validated, and officially approved as clinical laboratory tests by the Ministry of Health, Labour, and Welfare in Japan.

Collection and analysis of clinical data

Clinical information was collected using a standardized format to evaluate demographic information, Steinbrocker's radiographic stage and functional class [19], comorbidities, concomitant drugs, laboratory data, radiographic data, treatment, and outcome. Chest radiographs and computed tomography (CT) scans were evaluated by a pulmonologist (H.S.) and a diagnostic radiologist (F.S.). CT findings were categorized into three patterns, as we did in previous studies [12, 20]: (a) diffuse ground-glass opacity (GGO) distributed in a panlobular manner; that is, GGO was sharply demarcated from the adjacent normal lung by interlobular septa (type A GGO); (b) diffuse GGO that is homogeneous or somewhat inhomogeneous in distribution but without the sharp demarcation caused by interlobular septa (type B GGO); (c) other patterns, such as mixed consolidation and GGO (type C).

Statistical analyses

Demographic data and baseline data were compared between the PCP and non-PCP groups using the χ^2 test for categorical variables and the Mann-Whitney test for continuous variables. To identify risk factors for PCP, the Cox proportional-hazards regression model was used. All analyses were performed using SPSS software, version 16.0 (SPSS Japan, Tokyo, Japan).

Ethics

The guidelines of the Declaration of Helsinki (revised in 2008) and the ethics guidelines for epidemiologic research in Japan were followed. The study protocol was approved

by the Institutional Ethics Committee of the Tokyo Medical and Dental University Hospital (#863 in 2010).

Results

Diagnosis and clinical characteristics of RA patients with PCP

We applied the above diagnostic criteria to the 17 RA patients in the PCP group. Of the 17 cases, three (patients 8, 14, and 17) met the criteria for definitive PCP, and 14 met the criteria for presumptive PCP. The clinical characteristics of each patient are summarized in Table 1. The median age of the 17 patients was 68 years (range 48–78 years), and 12 (71 %) were female. The median duration of RA was eight years. Fourteen patients were at Steinbrocker's stage III or IV. All patients received MTX and 13 (77 %) received corticosteroids from baseline to the onset of PCP. At the onset of PCP, the median dosages of prednisolone and MTX were 5.0 mg/day (range 2.5–9 mg/day) and 8.0 mg/week (range 4–15 mg/week), respectively. One patient was receiving another immunosuppressive drug, tacrolimus, at 3 mg/day. Eight patients had pulmonary comorbidities, including interstitial pneumonia ($n = 4$), chronic obstructive pulmonary disease ($n = 4$),

and old pulmonary tuberculosis ($n = 2$). Four patients had diabetes mellitus. None of the patients received chemoprophylaxis for PCP at the time of PCP diagnosis. The median interval between the first injection of adalimumab and the onset of PCP was 12 weeks (range 4–38 weeks). Thirteen patients (76 %) developed PCP within 26 weeks after the first injection. Fever was the most common clinical symptom (it was observed in 15 patients; 88 %), followed by dyspnea on effort (82 %) and dry cough (41 %).

Laboratory and radiographic features of the PCP patients

Laboratory data at the onset of PCP are summarized in Table 2. Fourteen patients either had severe hypoxia (with $\text{PaO}_2 < 60$ mm Hg on room air) or required immediate oxygen therapy at the onset of PCP. Peripheral blood lymphocyte (PBL) counts at the onset of PCP were < 500 cells/ μl in three patients, 500–1,000 cells/ μl in five patients, and $> 1,000$ cells/ μl in nine patients. *P. jirovecii* was microscopically identified in three patients. The polymerase chain reaction test for *P. jirovecii* DNA was positive in 13 patients, using either induced sputum (11 patients) or bronchoalveolar lavage fluid (four patients), but three patients were not examined. Serum levels of BDG, one of

Table 1 Characteristics of rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab at the onset of PCP

Pt	Age/sex	Stage/class	Number of injections ^a	Treatment duration (days) ^b	MTX (mg/w)	PSL (mg/d)	Lung disease	DM	Clinical manifestations
1	48/F	III/I	7	105	8	2.5	–	–	Fever/DOE
2	69/M	IV/III	4	62	10	0	E	–	Cough/DOE
3	74/F	IV/II	9	131	8	5	IP E	–	DOE
4	52/M	III/II	5	59	4	8	IP	–	Fever/cough/DOE
5	61/F	IV/II	3	45	8	9	–	–	Fever
6	67/F	III/III	3	28	8	8	IP	–	Fever/cough/DOE
7	61/F	IV/II	4	59	6	0	Old TB	–	Fever/DOE
8	77/F	IV/II	6	129	6	5	–	+	Fever/DOE
9	52/F	III/I	3	55	8	5	–	–	Fever/DOE
10	78/M	III/III	6	86	8	0	IP	+	Fever/DOE
11	66/F	I/III	6	106	8	3	–	–	Fever/cough
12	70/F	II/II	2	23	8	5	Old TB	–	Fever/cough/DOE
13	68/M	I/II	3	28	8	0	E	+	Fever/DOE
14	71/F	III/II	15	214	8	7.5	–	–	Fever/DOE
15	73/M	III/II	18	268	15	3	–	+	Fever/cough/DOE
16	65/F	III/II	16	227	8	2	–	–	Fever/DOE
17	78/F	IV/II	16	252	4	4	–	–	Fever/cough

PCP *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, Pt patient, w week, d day, M male, F female, MTX methotrexate, PSL prednisolone, E emphysema, IP interstitial pneumonia, old TB old tuberculosis, DM diabetes mellitus, DOE dyspnea on effort, cough dry cough

^a Number of injections of ADA prior to the diagnosis of PCP

^b Treatment duration with ADA before the onset of PCP

Table 2 Laboratory data of rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab at the onset of PCP

Pt	WBC (/μl)	Lymphocytes (/μl)	SpO ₂ or PaO ₂ (Torr) [O ₂ , l/min] ^a	Serum β-D-glucan (μg/ml) [normal range at the institute]	<i>Pneumocystis jirovecii</i> PCR
1	7,870	912	SpO ₂ 96 % [0]	289 [<11]	+
2	5,100	1,989	SpO ₂ 92 % [0]	30.5 [<11]	+
3	6,300	252	55.1 [0]	1041 [<11]	NA
4	6,200	874	68.0 [0]	25.76 [<11]	+
5	8,050	1,110	60.4 [0]	50.3 [<20]	NA
6	6,400	716	58.9 [0]	37.8 [<6]	+
7	5,660	1,041	71.8 [0]	22.1 [<11]	+
8	6,800	279	31.3 [0]	29 [<11]	+ ^b
9	15,900	832	85.7 [3]	79.5 [<20]	+
10	7,500	1,350	65.4 [0]	22.3 [<20]	+
11	8,400	3,696	69.5 [0]	16.4 [<11]	+
12	11,700	1,029	26.1 [0]	21.06 [3.5]	+
13	7,950	1,761	SpO ₂ 85 % [2]	160 [<5]	+
14	9,580	34	56.7 [0]	13.0 [<11]	NA ^b
15	5,700	1,140	55.1 [0]	13.0 [<11]	-
16	7,000	1,330	56.1 [10]	21.38 [<11]	+
17	3,200	704	52.5 [0]	419 [<11]	+ ^b
Median (IQR)	7,000 (5950–8225)	1,029 (710–1340)	Not applicable	Not applicable	Not applicable

PCP *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, Pt patient, WBC white blood cell, PCR polymerase chain reaction, NA not assessed, SpO₂ oxygen saturation measured using a pulse oximeter, IQR interquartile range

^a Oxygen therapy during the measurement of PaO₂

^b *Pneumocystis jirovecii* microscopically detected in bronchoalveolar-lavage fluid

the major components of the cell walls of fungi and a serum maker for PCP [17, 18], were elevated in all patients. Results of sputum culture performed in 14 patients revealed no causative bacteria or fungi.

Chest radiographs and thoracic CT scans were analyzed for all 17 patients. The most common CT finding was ground-glass opacity (GGO) (in 17 patients), either with sharp demarcation by interlobular septa in one patient (type A GGO) (Fig. 1a) or without interlobular septal boundaries in 14 patients (type B GGO) (Fig. 1b). Two patients demonstrated mixed patterns (type C).

Treatment and clinical course of PCP in patients with RA receiving adalimumab

All patients were hospitalized on the same day that PCP was suspected. Fourteen patients (all except for patients 2, 5, and 11) received oxygen therapy on admission. MTX and adalimumab were immediately discontinued in all patients. All patients received therapeutic doses of trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP/SMX). Because of adverse drug reactions that included skin eruptions, liver dysfunction, thrombocytopenia, and hyperpotassemia, TMP/SMX was reduced or stopped in eight patients. One patient was changed to pentamidine isethionate. Sixteen patients were concomitantly treated with high-dose corticosteroids within a few days after admission. Eleven patients were empirically treated with antibiotics and four

with antifungal agents. Three patients (patients 1, 3, and 8) were intubated on the day of admission because of progressive respiratory failure; two of these patients responded to treatment and were successfully weaned from artificial ventilation. One patient (patient 17) died because of PCP with progressive respiratory failure. Two patients died because of multiple organ failure (patient 12) and gastrointestinal bleeding, cytomegalovirus infection, and multiple organ failure (patient 3) after improvement of PCP.

Case-control study

In order to characterize the PCP group more precisely, we compared demographic information, comorbidities, treatments, and laboratory data at baseline (i.e., at the initiation of treatment with adalimumab) between the PCP and non-PCP groups using a univariate analysis (Table 3). The PCP group was significantly older ($p = 0.003$) and had a more advanced radiographic stage (Steinbrocker's stage III or IV) ($p = 0.010$) than the non-PCP group. Although the rates of patients with preexisting pulmonary diseases and diabetes mellitus in the PCP group were numerically higher, these differences were not statistically significant. There were no differences in disease duration and the dosages of prednisolone and methotrexate between the two groups. None of the patients in the PCP group and fourteen patients in the non-PCP group received prophylaxis for

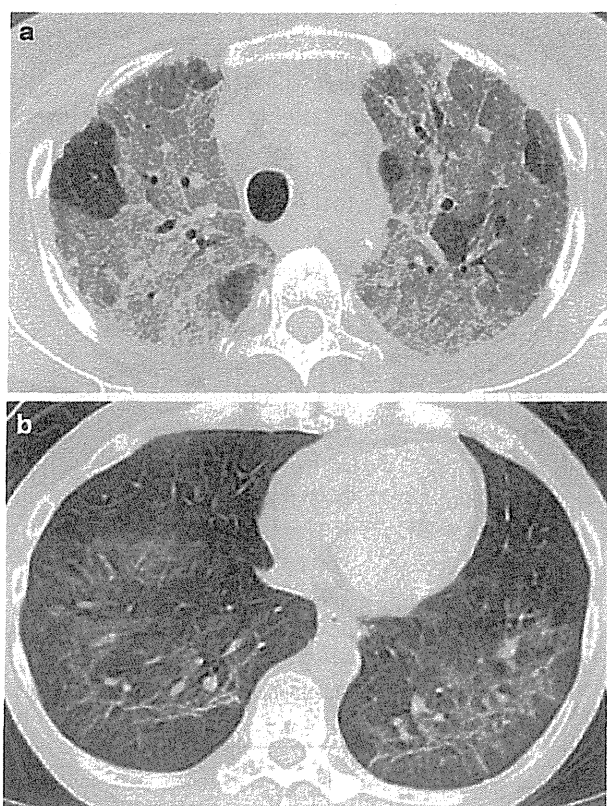


Fig. 1 Representative thoracic computed tomography findings of rheumatoid arthritis patients who developed *Pneumocystis jirovecii* pneumonia while receiving adalimumab. **a** Ground-glass opacity (GGO) with sharp demarcation by interlobular septa (type A) (patient 12). **b** Inhomogeneous GGO without obvious demarcation by interlobular septa (type B) (patient 1)

PCP for at least three months during the observation period. Twelve patients used TMP/SMX and two used aerosolized pentamidine.

Based on the results of the univariate analysis, age, sex, pulmonary comorbidities and Steinbrocker's stage of RA were analyzed as candidate predictors for the development of PCP. The Cox proportional-hazards regression analysis revealed a significant association between advanced radiographic stage (stage III or IV) and development of PCP (hazard ratio (HR) 3.76, 95 % confidence interval (CI) 1.03–7.30, $p = 0.045$). While the hazard ratios of older age and preexisting pulmonary diseases tended to be higher, they did not reach statistical significance (Table 4).

Because 14 patients in the non-PCP group received prophylaxis for PCP, we performed the multivariate analysis after excluding these 14 patients, and found a significant association between older age and development of PCP (HR 3.31, 95 % CI 1.09–10.0, $p = 0.034$). The HR of the radiographic stage did not reach statistical significance (HR 2.82, 95 % CI 0.74–10.7) in this model.

Discussion

We accumulated the largest possible number of patients with RA who developed PCP during treatment with adalimumab, and described the clinical and radiologic characteristics of the 17 patients that we found.

Adalimumab is the third TNF antagonist to be approved in Japan. We have already reported the clinical characteristics and risk factors for PCP in RA patients treated with infliximab or etanercept [10–12]. The median interval (range) between the first dose of TNF antagonists and the onset of PCP was 12 weeks (range 4–38) for adalimumab, nine weeks (range 2–90) for infliximab [11], and 14 weeks (range 3–43) for etanercept [12]. PCP developed within six months in the majority of RA patients after the initiation of each TNF antagonist: 90 % for infliximab, 80 % for etanercept, and 76 % for adalimumab.

Previous studies have revealed that patients without HIV infection develop PCP abruptly and progress to fulminating pneumonia with acute respiratory failure [21, 22]. We also reported that RA patients treated with infliximab or etanercept developed PCP rapidly and progressed to severe respiratory failure [10–12]: 18 out of 21 PCP patients using infliximab, all 15 PCP patients using etanercept, and 14 of 17 PCP patients in this study showed severe hypoxemia and required oxygen therapy. The mortalities of the patients with PCP given infliximab (0 %) or etanercept (6.7 %) are numerically lower than the mortality of this study, in which three patients (17.6 %) died. Walzer et al. [23] identified older age, second or third episode of PCP, low hemoglobin level, low PaO₂ breathing room air at admission, pulmonary Kaposi sarcoma, and presence of medical comorbidity as early predictors of mortality of PCP in HIV-infected patients. Although such prognostic factors in non-HIV PCP patients are unknown, all three patients in our study who died were females over 70 years old, and their PaO₂ on admission was less than 60 Torr. Two of these patients had pulmonary comorbidities. One patient had a quite high serum level of BDG, and one was positive for both microscopic detection and the PCR test for the organism. These data would suggest severe pulmonary injury at presentation and a high burden from *P. jirovecii*.

In our study, all patients received therapeutic doses of TMP/SMX. However, eight patients (47.1 %) were obliged to reduce the dosage or stop using the drug due to adverse drug reactions, such as gastrointestinal symptoms and hematological abnormalities. Kameda et al. [24] also reported that more than one-third of the patients could not complete the standard protocol of the TMP/SMX treatment. These data indicate that the optimal dosage and treatment period of TMP/SMX for PCP should be investigated. The clinical benefit of adjunctive corticosteroid

Table 3 Baseline characteristics of patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab

Characteristic	PCP group (n = 17)	Non-PCP group (n = 89)	p value
Age (years) ^a	68 (48–78)	60 (24–79)	0.003
Female (%)	70.6	80.9	0.255
Disease duration (years) ^a	8.0 (0.7–36)	9.5 (3–40)	0.491
Chronic pulmonary disease (%)	47.1	22.5	0.107
Diabetes mellitus (%)	23.5	7.9	0.074
Steinbrocker's radiographic stage (III or IV) (%)	82.4	48.3	0.010
Steinbrocker's functional class (III or IV) (%)	17.6	19.1	0.596
MTX (%)	100	86.5	0.108
MTX (mg/week) ^a	8.0 (4–10)	8.0 (4–15)	0.119
MTX ≥ 8 mg/week (%)	11.8	28.1	0.228
PSL (%)	76.5	56.2	0.118
PSL (mg/day) ^a	5.0 (3–12)	5.0 (1–17)	0.529
PSL ≥ 5 mg/day (%)	52.9	33.7	0.131
WBC < 4,000/ μ l (%)	0	2.2	0.731
Serum IgG (mg/dl) ^a	1421 (846–1954)	1316 (827–3165)	0.817

PCP *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, MTX methotrexate, PSL prednisolone, Chronic pulmonary disease = interstitial pneumonia, bronchiectasis, chronic obstructive pulmonary diseases, bronchial asthma, middle lobe syndrome, old pulmonary tuberculosis

p values were calculated using the Mann–Whitney test for continuous variables or χ^2 test for categorical variables

^a Median (range)

Table 4 Cox regression analysis of risk factors for the development of PCP in rheumatoid arthritis patients treated with adalimumab

	Hazard ratio (95 % CI)	p value
Age (\geq vs. < 65 years old)	2.38 (0.80–7.05)	0.119
Gender (female vs. male)	0.53 (0.18–1.58)	0.258
Chronic pulmonary disease (yes vs. no)	2.14 (0.79–5.76)	0.133
Steinbrocker's radiographic stage (III/IV vs. I/II)	3.76 (1.03–7.30)	0.045

PCP *Pneumocystis jirovecii* pneumonia, CI confidence interval

Chronic pulmonary disease = interstitial pneumonia, bronchiectasis, chronic obstructive pulmonary diseases, bronchial asthma, middle lobe syndrome, old pulmonary tuberculosis

therapy for PCP patients without HIV infection has not been established [25]. All patients except for one in this study received adjunctive corticosteroid therapy with various treatment durations and dosages, including intravenous methylprednisolone pulse therapy. Nineteen out of 21 PCP patients who used infliximab and nine out of 15 PCP patients who used etanercept used adjunctive

corticosteroid therapy as well [11, 12]. Pareja et al. [26] retrospectively analyzed the clinical courses of 30 cases of severe PCP without HIV infection, among which 16 cases who received high doses of adjunctive corticosteroid therapy presented a good clinical outcome. Considering the intense inflammatory response to the organism in non-HIV PCP patients [25] and the favorable effectiveness of adjunctive corticosteroid therapy in previous studies, it is necessary to consider treatment with corticosteroids for PCP patients with RA who show hypoxemia at presentation or during their clinical courses.

In the present study, using the Cox proportional-hazards analysis, Steinbrocker's radiographic stage III or IV was identified as a statistically significant risk factor for the development of PCP in patients receiving adalimumab. Although there was no significant difference in Steinbrocker's functional class, it is plausible that advanced radiographic stages associated with decreased physical function contributed to the development of PCP. Steinbrocker's functional class may be less sensitive to the detection of such differences in physical function. On the other hand, older age was a significant risk factor in another Cox proportional-hazards regression analysis after excluding those who received TMP/SMX or aerosolized pentamidine for prophylaxis at least three months from the non-PCP group. The different results from the Cox proportional-hazards regression analyses can be explained by the fact that nine out of 14 patients given prophylaxis were aged 65 or older. Pulmonary diseases were not significant risk factors for PCP in either Cox proportional-hazards analysis, perhaps because of the small number of PCP cases enrolled.

None of the 17 patients had received prophylaxis for PCP. Vananuvat et al. [27] conducted a retrospective cohort study for patients with connective tissue diseases (CTD) who were at risk for PCP in order to examine the effectiveness of primary prophylaxis with TMP/SMX and the incidence of adverse drug reactions (ADR) of TMP/SMX. Six patients without and none with prophylaxis developed PCP; the overall incidence rate was 4.3 % and the relative risk reduction was 100 %. Five patients (8.5 %) developed ADR: four had drug eruptions and one had mild hepatitis. These data indicate that TMP/SMX can be used effectively for primary prophylaxis against PCP.

There are definite limitations to our study. First, we included definite and presumptive cases of PCP in our analysis. It has been well documented that the microscopic detection of *P. jirovecii* is difficult in non-HIV PCP [28, 29], as confirmed in this and our previous studies. To increase the specificity of the diagnosis of PCP without detecting the organism microscopically, we utilized composite diagnostic criteria, including clinical symptoms, laboratory tests, radiological findings, and the clinical

course. Kameda et al. found no difference in clinical characteristics of PCP in RA patients between definite PCP (i.e., acute-onset diffuse interstitial lung disease and microscopic positivity for *P. jirovecii* or positivity in both PCR test and BDG) and probable PCP (acute-onset diffuse interstitial lung disease and positivity in either PCR test or BDG) [24]. Their data support the use of composite diagnostic criteria for PCP in patients with RA. Second, we had only 17 RA patients with PCP, which decreased the sensitivity of the Cox proportional-hazards analysis for detecting statistically significant risk factors. Third, a higher incidence of PCP in Japanese RA patients receiving TNF antagonists and their risk factors have gained widespread recognition in the past few years by Japanese rheumatologists who use TNF antagonists; this may have affected the characteristics of the patients who were treated with adalimumab. For example, we found a significant difference in the daily dose of PSL between the PCP and non-PCP groups in our previous two studies, but not in this study.

In summary, the results of this study show that PCP is a serious complication in patients with RA who receive treatment with adalimumab. The majority of the patients developed PCP early in the course of adalimumab treatment and progressed to respiratory failure. Treating physicians should therefore take prophylaxis with TMP/SMX or other agents into consideration in RA patients with a high risk for PCP. Careful monitoring of clinical manifestations and laboratory tests for early diagnosis and treatment of PCP are strongly recommended.

Acknowledgments We would like to thank Drs. Yoshihisa Nojima (Gunma University Graduate School of Medicine), Takeo Sakurai (Inoue Hospital), Shoichi Ozaki (St. Marianna University School of Medicine), Kimihiro Kida (Nagara Orthopaedic Clinic), Tomio Shimizu (Chibune General Hospital), Toshio Tanaka (Osaka University Graduate School of Medicine), Motoaki Kin (Higashihiroshima Memorial Hospital), Atsuko Imai (Ichiban-cho Clinic for the Rheumatic Diseases), Masakazu Kondo (Kondo Clinic for Rheumatism and Orthopaedics), Eiichi Suematsu (National Hospital Organization Kyushu Medical Center), and Tamami Yoshitama (Yoshitama Rheumatoid Arthritis and Internal Medicine Clinic) for their contributions to the face-to-face meeting of this study.

Conflict of interest Fumikazu Sakai has received research funds from the Japanese Ministry of Labor, Health and Welfare, Japanese Ministry of Environment, Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology in Japan, LTT Bio Ltd., Eisai Co. Ltd., Daiichi-Sankyo Co. Ltd., Kovidien Co., and Bayer Co. Ltd., and has received consulting fees from Takeda Pharmaceuticals, Chugai Pharmaceuticals, Roche, MSD, Astra-Zeneca, Merk Serono, Pfizer, Bayer, Jansen Pharma, and has received lecture fees from Daiichi Sankyo Co. Ltd., Eisai Co. Ltd., Kyorin Pharmaceuticals, Shionogi Pharmaceuticals. Yoshiya Tanaka has received consulting fees, speaking fees, and/or honoraria from Mitsubishi-Tanabe Pharma, Abbott Japan, Chugai Pharma, Jansen Pharma, Eisai Pharma, Santen Pharma, Pfizer, Astellas Pharma, Daiichi-Sankyo, GlaxoSmithKline, Astra-Zeneca, Otsuka Pharma, Actelion Pharma Japan, and Eli Lilly Japan, and has received research grant support from Bristol-Myers

Squibb, MSD, Chugai Pharma, Mitsubishi-Tanabe Pharma, Astellas Pharma, Abbott Japan, Eisai Pharma, and Jansen Pharma. Masayoshi Harigai and Nobuyuki Miyasaka have received research grants from Abbott Japan, Astellas, Bristol-Myers Squibb, Chugai Pharmaceutical Co. Ltd., Eisai Co. Ltd., Mitsubishi-Tanabe Pharma Corp., Novartis Pharma K.K., Takeda Pharmaceutical Co. Ltd., and Wyeth K.K. (now Pfizer). There are no other competing interests for the other authors regarding this article. This work was supported by a grant-in-aid for scientific research (KAKENHI) from the Japan Society for the Promotion of Science to R.K. (#19590530), M.H. (#20390158) and M.T. (#23590171), and by a grant-in-aid from the Ministry of Health, Labor and Welfare, Japan (H19-meneki-ippan-009 to N.M. and M.H. and 22-meneki-ippan-001 to M.H.). This work was also supported by the Global Center of Excellence (GCOE) program "International Research Center for Molecular Science in Tooth and Bone Diseases" (to N.M.).

References

- Miyasaka N, Investigators CS. Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. *Mod Rheumatol*. 2008;18(3):252–62.
- Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum*. 2003;48(1):35–45.
- Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):26–37.
- Koike T, Harigai M, Ishiguro N, Inokuma S, Takei S, Takeuchi T, et al. Safety and effectiveness of adalimumab in Japanese rheumatoid arthritis patients: postmarketing surveillance report of the first 3,000 patients. *Mod Rheumatol*. 2011 Oct.
- Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, et al. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(1):124–31.
- Koike T, Harigai M, Inokuma S, Inoue K, Ishiguro N, Ryu J, et al. Postmarketing surveillance of the safety and effectiveness of etanercept in Japan. *J Rheumatol*. 2009;36(5):898–906.
- Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, et al. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(2):189–94.
- Abbott Laboratories. HUMIRA (prescribing information online). 2011. <http://db.e-humira.jp/dra/report/download.php/225/適正使用情報%20Vol.6.pdf>. Accessed Nov 2011 (in Japanese).
- Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drug Saf*. 2004;27(5):307–24.
- Harigai M, Koike R, Miyasaka N, Group PPUA-TNFTPS. Pneumocystis pneumonia associated with infliximab in Japan. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1874–6.
- Komano Y, Harigai M, Koike R, Sugiyama H, Ogawa J, Saito K, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: a retrospective review and

- case-control study of 21 patients. *Arthr Rheum.* 2009;61(3):305–12.
12. Tanaka M, Sakai R, Koike R, Komano Y, Nanki T, Sakai F, et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia associated with etanercept treatment in patients with rheumatoid arthritis: a retrospective review of 15 cases and analysis of risk factors. *Mod Rheumatol.* 2012 Feb.
 13. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31(3):315–24.
 14. Strom B. Sample size considerations for pharmacoepidemiology studies. In: Strom B, editor. *Pharmacoepidemiology*. Chichester: Wiley; 2000. p. 31–9.
 15. Furrer H, Egger M, Opravil M, Bernasconi E, Hirschel B, Battegay M, et al. Discontinuation of primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected adults treated with combination antiretroviral therapy. Swiss HIV Cohort Study. *N Engl J Med.* 1999;340(17):1301–6.
 16. Ledergerber B, Mocroft A, Reiss P, Furrer H, Kirk O, Bickel M, et al. Discontinuation of secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who have a response to antiretroviral therapy. Eight European Study Groups. *N Engl J Med.* 2001;344(3):168–74.
 17. Marty FM, Koo S, Bryar J, Baden LR. (1→3)Beta-D-glucan assay positivity in patients with *Pneumocystis (carinii) jirovecii* pneumonia. *Ann Intern Med.* 2007;147(1):70–2.
 18. Yasuoka A, Tachikawa N, Shimada K, Kimura S, Oka S. (1→3) Beta-D-glucan as a quantitative serological marker for *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1996;3(2):197–9.
 19. Steinbrocker O, Traeger CH, Batterman RC. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc.* 1949;140(8):659–62.
 20. Tokuda H, Sakai F, Yamada H, Johkoh T, Imamura A, Dohi M, et al. Clinical and radiological features of *Pneumocystis* pneumonia in patients with rheumatoid arthritis, in comparison with methotrexate pneumonitis and *Pneumocystis* pneumonia in acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter study. *Intern Med.* 2008;47(10):915–23.
 21. Sepkowitz KA, Brown AE, Telzak EE, Gottlieb S, Armstrong D. *Pneumocystis carinii* pneumonia among patients without AIDS at a cancer hospital. *JAMA.* 1992;267(6):832–7.
 22. Yale SH, Limper AH. *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients without acquired immunodeficiency syndrome: associated illness and prior corticosteroid therapy. *Mayo Clin Proc.* 1996;71(1):5–13.
 23. Walzer PD, Evans HE, Copas AJ, Edwards SG, Grant AD, Miller RF. Early predictors of mortality from *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in HIV-infected patients: 1985–2006. *Clin Infect Dis.* 2008;46(4):625–33.
 24. Kameda H, Tokuda H, Sakai F, Johkoh T, Mori S, Yoshida Y, et al. Clinical and radiological features of acute-onset diffuse interstitial lung diseases in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with biological agents: importance of *Pneumocystis* pneumonia in Japan revealed by a multicenter study. *Intern Med.* 2011;50(4):305–13.
 25. Limper AH, Offord KP, Smith TF, Martin WJ. *Pneumocystis carinii* pneumonia. Differences in lung parasite number and inflammation in patients with and without AIDS. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140(5):1204–9.
 26. Pareja JG, Garland R, Koziol H. Use of adjunctive corticosteroids in severe adult non-HIV *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Chest.* 1998;113(5):1215–24.
 27. Vananuvat P, Suwannalai P, Sungkanuparph S, Limsuwan T, Ngamjanyaporn P, Janwityanujit S. Primary prophylaxis for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with connective tissue diseases. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(3):497–502.
 28. Thomas CF, Limper AH. *Pneumocystis* pneumonia: clinical presentation and diagnosis in patients with and without acquired immune deficiency syndrome. *Semin Respir Infect.* 1998;13(4):289–95.
 29. Thomas CF, Limper AH. *Pneumocystis* pneumonia. *N Engl J Med.* 2004;350(24):2487–98.

〈治療にあたり内科医が知るべき知識〉 専門医に紹介するタイミングとは？

平田信太郎 田中良哉*

要 旨

- RA の寛解導入に T2T 戦略による早期診断・早期治療介入の重要性が明らかとなった。
- 新基準では RA の診断には専門的な鑑別が必須となった。
- RA が疑われる場合は，速やかに専門医による診断確定，治療導入が推奨される。
- RA に対する治療目標が達成されるまでは，リウマチ専門医による治療方針の決定と見直しが行われるべきである。
- RA に対する治療目標達成後の維持・治療継続に，一般内科医の役割が期待される。
- 専門基幹施設・周辺専門外来・かかりつけ医の三者による医療連携が，RA 診療における良好な治療提供・利便性に役立つ。

はじめに○

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) の診療は，生物学的製剤の臨床応用に伴い劇的な変化を遂げた。生物学的製剤による強力な治療戦略は，従来の治療では必ずしも容易ではなかった寛解導入を現実的な治療目標へと変貌させ，さらには，不可能と考えられていた関節破壊の修復すら可能であることを証明した。

このような治療学的進歩は，単に RA の治療成績の向上をもたらしたのみならず，RA の診断根拠となる分類基準の再定義，さらには treat to target (T2T) と呼ばれる治療目標の明確化，といっ

た，RA の診療体系の根幹にいたるまでの劇的な変革，いわゆるパラダイムシフトをももたらしたといえる。

こうした経緯の中で，RA 患者の診療に携わる一般内科医およびリウマチ専門医の果たすべき役割も流動的に変化しつつある。そこで本稿では，RA 診療における一般内科医とリウマチ専門医との診療連携について，その歴史的変遷を踏まえ概説したい。

RA 診療体制の変遷○

欧米では 20 世紀前半には，内科医のバックグ

キーワード：早期診断・早期治療介入，treat to target (T2T)，医療連携，リウマチ専門医。

* S. Hirata (講師)，Y. Tanaka (教授)：産業医科大学第 1 内科学講座。

Table 1. RA の旧分類基準 (1987 年改定案)

1. 朝のこわばりが、少なくとも 1 時間以上続く
2. 3 つ以上の関節に炎症による腫れがみられる
3. 手首や手指の付け根の関節、手指の第二関節に炎症による腫れがみられる
4. 左右対称の関節に炎症による腫れがみられる
5. X 線検査で手や手指の関節に骨の萎縮などの変化がみられる
6. 皮下結節(リウマトイド結節)がみられる
7. 血液検査でリウマトイド因子が陽性である

1~3 までの症状は、6 週間以上持続すること。7 項目のうち、4 項目以上に当てはまる場合を、RA とする。
この基準では項目ごとの重みづけは行われていなかった。

ラウンドをもち、多関節疾患を専門的に診療する「リウマチ医 (rheumatologist)」がサブスペシャリストとして誕生し、「リウマチ学 (rheumatology)」が勃興した。一方、わが国では、1957 年日本リウマチ協会が発足、1962 年日本リウマチ学会が設立された。1969 年には順天堂大学にはじめてリウマチ性疾患を担当する独立した講座が開設され、以後多くの大学でリウマチ内科学の講座、診療科、センターが開設された。1987 年には日本リウマチ学会の認定医制度が制定され、指導医・認定医・認定施設の認定制度が発足され(日本リウマチ学会について一学会概要 <http://www.ryumachi-jp.com/guidance/index.html>)、このようにして、現在の日本におけるリウマチ専門医が形成されてきた。2011 年 8 月時点では 4,463 名のリウマチ専門医が認定されている(社団法人日本専門医制度評価・認定機構 <http://www.japan-senmon-i.jp/index.html>)。

RA の分類基準・診療ガイドラインの変遷

RA の分類基準は、1958 年に当時の American Rheumatism Association (ARA) から発表され¹⁾、以後数回の改訂を経て、1987 年に最近まで使用された改訂分類基準 (Table 1) が発表された²⁾。これらはいずれも臨床徴候と検査所見を組み合わせる規定の項目数以上の陽性所見から RA と分類可能と判断するものであり、個々の項目についての重み

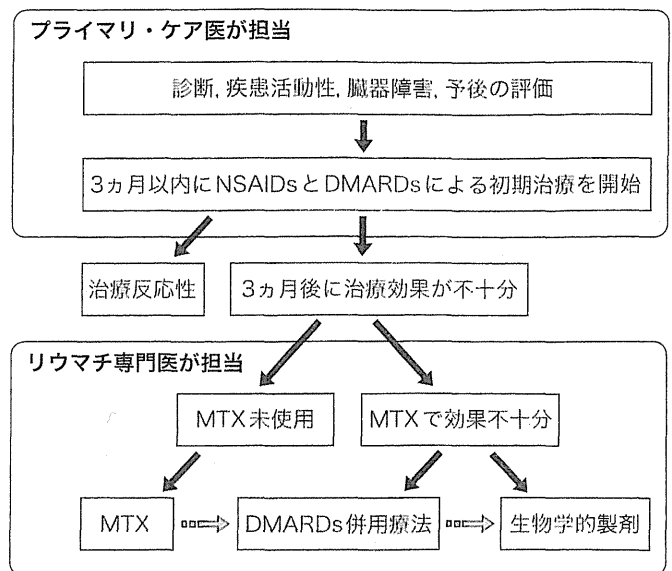


Fig. 1. 2002 年 ACR の RA 診療ガイドライン

プライマリ・ケア医とリウマチ専門医との役割分担がはじめて具体的に明記された。しかし、その後のアップデートではプライマリ・ケア医の位置づけについての記述はない。

づけはなかった。しかし冒頭で述べたような革命的な治療学的進歩に伴って、RA の治療戦略において関節破壊の阻止に焦点が集まるようになり、RA においても早期診断・早期治療介入の重要性が認識されるにいたった。これに対応する形で、American College of Rheumatology (ACR) から RA 診療ガイドライン 2002 update³⁾ が発表され、その中で、はじめてプライマリケア医 (primary care physician) とリウマチ医 (rheumatologist) との具体的な診療範囲が明記された。すなわち、プライマリケア医は RA の診断、疾患活動性評価および 3ヵ月以内に DMARDs による治療導入、さらに初期治療の効果判定までを取り行い、初期治療で効果不十分であった際にリウマチ医へのコンサルトを行うよう記載された (Fig. 1)。しかし、診断の根拠として広く用いられてきた RA の 1987 改訂分類基準では、発症早期症例での感度が低く、この基準で RA と分類される時点で半数近くの症例がすでに骨びらんが出現していることが判明した。さらに、抗シトルリン化抗体が RA に対して高い特異度を有し、また RA 発症前から陽性化するこ

Table 2. RA の新分類基準(2010 ACR/EULAR 分類基準)
項目による重みづけが付加された新基準

適応対象集団	
1. 1カ所以上の関節に明確な臨床的滑膜炎がみられる	
2. 滑膜炎をより妥当に説明する他の疾患がみられない	
スコア(A~D を合計)	
A. 罹患関節	
大関節 1カ所	0 *大関節：肩, 肘, 股, 膝, 足
大関節 2~10カ所	1
小関節 1~3カ所	2 *小関節：PIP, MCP, 2~5MTP, wrist
小関節 4~10カ所	3
11カ所以上(1カ所以上の小関節)	5 *顎・胸鎖・肩鎖関節を含めてよい
B. 血清学的検査	
リウマトイド因子(-)かつ抗CCP抗体(-)	0
いずれかが低値陽性	2
いずれかが高値陽性	3 *高値：正常上限の3倍を超えるもの
C. 急性期反応物質	
CRP 正常かつ ESR 正常	0
CRP, ESR のいずれかが異常	1
D. 症状の持続	
6週未満	0
6週以上	1

*スコア合計が10点満点中6点以上で、RAと分類してよい。

とが見出され、ついに2010年には23年ぶりに新たな改訂分類基準がACRとEuropean League Against Rheumatism (EULAR)から共同で発表された⁴⁾。この新分類基準の特徴は、第一段階として、「1個以上の罹患(腫脹)関節」、「他に説明可能な疾患がない」の2項目を満たした場合にRAと分類、第二段階として、項目ごとに重みづけをしたスコアシステム10点満点中6点以上でRAと分類の二段構えになっていることである(Table 2)が、注目すべき点は第一段階の「他に説明可能な疾患がない」という記載に、一切の具体的な鑑別疾患が記されていないことである。これは、RAを診断する場合には、関節疾患・全身性疾患についての高い鑑別診断能力が診察医に要求されることを意味しており、事実上、リウマチ性疾患を専門的に扱う医師による診断を要するといえる。

さらに、RAの発症から時間が早期であればあるほど治療による寛解が導入しやすく、逆に長く

なればなるほど「窓が閉じてゆく」ように寛解導入が困難となる、という“window of opportunity”の概念が広まり、これに基づいてできるだけ早期に寛解導入を目指そうとする、T2T戦略による治療目標の明確化が提唱されている。これは、RAの疾患活動性を、複数の臨床的項目を組み合わせた指標(composite measure)による治療目標到達の評価を必須とする。このcomposite measureには、現在国際的に受け入れられている3つの指標、すなわちDisease Activity Score 28 (DAS28)、Clinical Disease Activity Index (CDAI)、Simplified Disease Activity Index (SDAI)が推奨され、これらであらかじめ決められた寛解状態(DAS28<2.6, CDAI≤2.8, SDAI≤3.3)または低疾患活動性(DAS28≤3.2, CDAI<10.0, SDAI≤11.0)に到達しているかどうかを3ヵ月ごとに見直し、到達していなければ治療強化を考慮するという、強力かつ系統的・組織的な治療戦略であり(Fig. 2)、現在、医療関係者

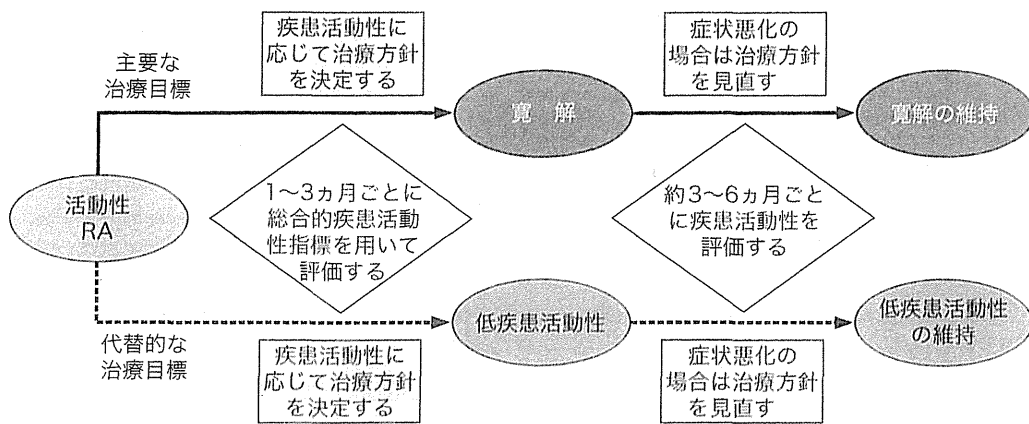


Fig. 2. T2T アルゴリズム

composite measure による治療目標と3ヵ月ごとの治療見直しが明記された。

および患者を対象に世界的に啓蒙されつつある。

治療戦略の変遷○

1987 改訂分類基準が発表されたまさに同じ年に、Tugwell らによって RA に対する MTX の有効性が報告され⁵⁾、RA 治療は新たな時代に入った。それから 11 年後の 1998 年に、ようやくわが国においても RA に対する MTX の投与が承認されたが、同年には米国において etanercept が初の生物学的製剤として発売、翌 1999 年には infliximab が発売され、RA に治療革命ともいえる大変化をもたらされた。わが国では遅れること 4 年、2002 年より infliximab が承認され、以後続々と生物学的製剤が発売されている。本稿執筆時点では、わが国でも infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab の抗 TNF 製剤 4 剤のほか、抗 IL-6R 製剤である tocilizumab, CTLA-4 融合蛋白である abatacept の計 6 剤が上市されている。さらに種々の生物学的製剤が現在開発中である。また、新たな作用機序をもつ薬剤として Jak 阻害薬, Syk 阻害薬などの低分子化合物が開発中である。MTX の用量についても見直しが行われ、2011 年には最大投与量が 8 mg/week から 16 mg/week に変更された。このように、現在も RA 治療は劇的な変化を続けており、以前にも増して膨大な専門的知識を要求されるようになってきている。

医療の専門分化と RA 診療における一般内科医とリウマチ専門医の位置づけ○

内科医は元来全身をみわたすという役割をもつ専門家であるが、医療システムが高度に専門化・細分化した現代においては、すべてのサブスペシャリティ領域でその領域の専門医と同等の知識・技術を修得し維持し続けることはしばしば困難である。たとえば、脳梗塞の治療に t-PA による積極的な血栓溶解療法への導入、また消化器領域における消化管内視鏡による診療技術の進歩、さらに循環器領域におけるカテーテルインターベンションによる治療成績の向上と、各領域において目を見張る医療技術の進歩が日進月歩で加速している。その一方で、それらの領域について非専門である医師にとっては、たとえ過去には自ら診療していた疾患であっても、各領域における急速な医学的進歩に加え、患者の最新治療に対するニーズの高まりの波の中では、おのずと各領域の専門家に診療を委ねざるをえない実情がある。その結果として、非専門領域の診療が年々、「敷居が高く」なっていることは否めない。RA の診療においても、上述のような治療学的進歩、ならびに、疾患概念の変化、評価指標の標準化、および治療目標の最適化、などの劇的な変化より、非専門医師には容易には追従しがたい状況が生じているといえよう。ただし、どのように医学と医療が進歩しよ

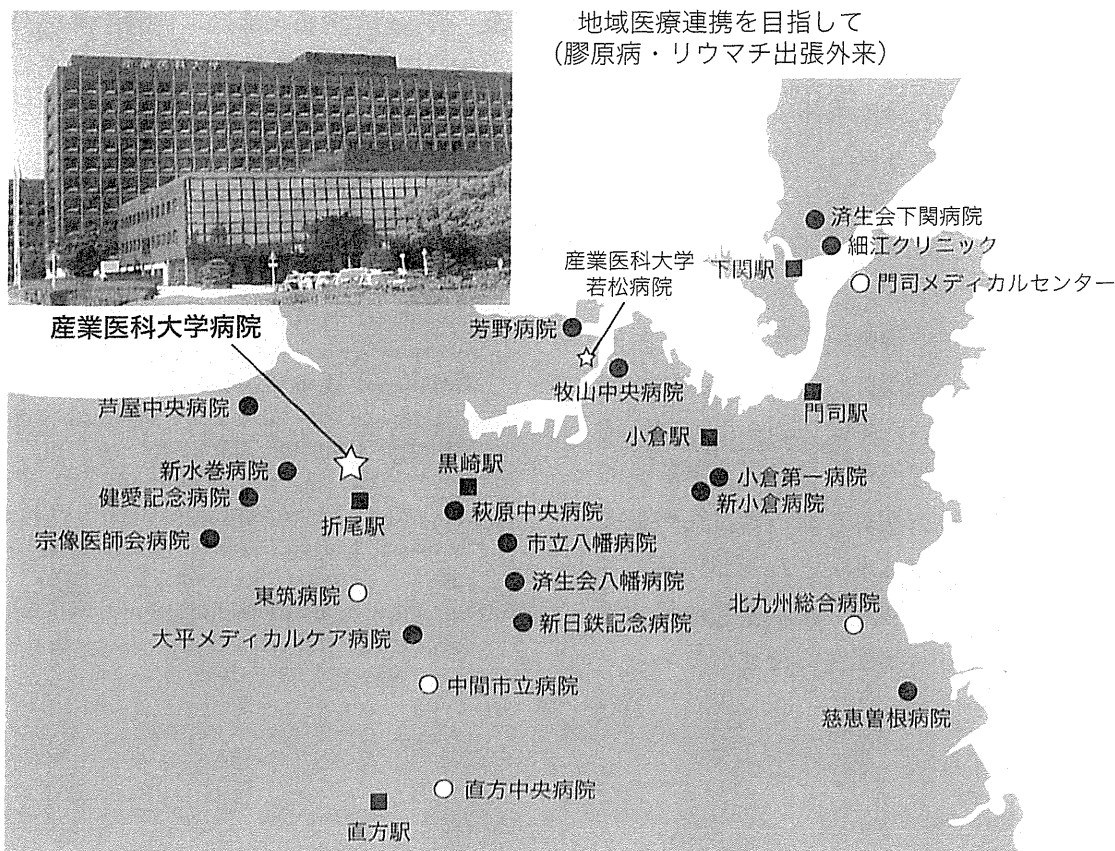


Fig. 3. 当科と北九州市・関連施設での出張外来の体制 (2011年12月現在)

大学病院(☆)・関連施設での出張外来(○常勤・●非常勤)・かかりつけ医の三者による医療連携を行う。

うとも、医療の基本は丁寧な問診と身体所見の評価であることに変わりなく、関節症状を有する患者においては、関節触診こそあらゆる内科医にとって必須の医療行為であることを強調したい。

専門医に紹介する最適なタイミングとは？○

これまで述べてきたように、RAの寛解導入を目指すには、早期の診断、早期の治療介入がきわめて重要であることが、この10年の間に明らかとなった。また2010年ACR/EULAR分類基準ではRAの診断には種々の専門的な鑑別診断が必須となった。

したがって、関節症状を有し、とくに関節腫脹を有する患者や、腫脹が明らかでなくてもリウマトイド因子または抗CCP抗体が陽性で、RAが疑われる場合には、まずリウマチ専門医の受診によ

るRAの診断確定、および可及的速やかな抗リウマチ薬(とくにMTX)による治療導入が強く推奨される。さらに、治療目標である寛解ないし低疾患活動性への導入が達成されるまでは、リウマチ専門医による治療方針の決定と見直しが行われるべきである。

一方、いったん治療目標に到達すれば、その状態を長期間にわたり維持することが重要である。DMARDsおよび生物学的製剤の副作用は、投与初期に生じる場合が多く、6ヵ月間程度安全に使用できる薬剤の場合は、その後も安全に投与継続できる場合がほとんどである。医療資源としてのリウマチ専門医・専門施設も限りがあり、患者にとっても、リウマチ専門医への受診はしばしば遠方の医療機関への受診を要する。そこで、治療継続による寛解・低疾患活動性の状態維持にこそ一

般内科医が大きな役割を果たしうるものと考え
る。

われわれの施設は北九州市西部に位置するが、
大学病院で診療を行うとともに、北九州市および
周辺地域に出向き膠原病・リウマチ出張外来を開
設している (Fig. 3)。生物学的製剤導入は全例大学
病院で行い、その後、少なくとも1年間程度の治
療継続は大学病院または膠原病・リウマチ出張外
来で行っている。また長期にわたり治療継続を要
し安定している患者については、安全に治療継続
可能であることを確認したうえで、さらに地元の
かかりつけ医への転院を推奨している。このよう
に、基幹施設・周辺専門外来・かかりつけ医の三
者によるリウマチ医療連携は、RA 患者に対する
良質な治療提供と良好な利便性に役立っている。

謝 辞 産業医科大学第1内科学講座および関連
施設の諸氏に心より謝意を表する。

文 献

- 1) 1958 REVISION of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2 : 16, 1959
- 2) Arnett FC et al : The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 31 : 315, 1988
- 3) American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines : Guidelines for the management of rheumatoid arthritis : 2002 Update. Arthritis Rheum 46 : 328, 2002
- 4) Aletaha D et al : 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria : an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 62 : 2569, 2010
- 5) Tugwell P et al : Methotrexate in rheumatoid arthritis. Indications, contraindications, efficacy, and safety. Ann Intern Med 107 : 358, 1987

Information

東京臨床糖尿病医会 第135回例会

〔他科の専門医と糖尿病専門医に聞く本当は怖い糖尿病の話〕

日 時 2012年4月21日(土), 15:00~18:30

会 場 砂防会館

共 催 東京臨床糖尿病医会・ノボノルディスク ファーマ(株)

後 援 社団法人日本糖尿病学会関東甲信越支部

会 長 相磯嘉孝(あいそ内科)

プログラム

第1演題「見逃してはいけない糖尿病 ～劇症1型糖尿病～」

第2演題「板橋区医師会の小児生活習慣病予防の取り組み」

第3演題「足の動脈硬化病変の危機にさらされやすい糖尿病患者」

参加費 会員ドクター 2,000円, 会員コメディカル 1,000円, 一般(医療従事者) 3,000円

参加申込み

官製ハガキに住所・氏名・電話番号・勤務先・職種をご記入のうえ, 下記事務局までご郵送ください。

〒150-0031 東京都渋谷区桜丘町 9-17 親和ビル 103

東京臨床糖尿病医会事務局(担当: 深堀幸次)

TEL : 03-5458-5035 / FAX : 03-5458-6242

または, e-mail (ammc@jeans.ocn.ne.jp), ホームページ (<http://www.ammc.co.jp>) 内の「例会参加申込フォーム」からでも結構です。追って郵便振替用紙, 会場案内図などを送付させていただきます。

V. 評価

2. X線による関節破壊評価

平田信太郎 田中 良哉

要 旨

関節リウマチ (RA) の治療変革によって、関節破壊進行の防止が現実的な治療目標の一つとなった。関節破壊の評価にはX線による評価法が今なお標準的であるが、画像所見をスコアリング (点数化) することにより、より客観的な治療目標設定と薬効解析が可能である。van der Heijde's modified total Sharp score (mTSS) は0~448点と広いスコアレンジを有し、現在世界的に最も頻用されているRAのX線画像スコアリング法である。

〔日内会誌 101 : 2893~2898, 2012〕

Key words 関節リウマチ, 骨びらん, 関節裂隙狭小化, modified total Sharp Score (mTSS)

はじめに

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) の治療学的進歩に伴い、その治療目標は、単なる疼痛除去から、疾患活動性制御に基づく関節破壊進行の阻止、機能的障害の抑制、さらに生命予後の改善へと変貌した。

このなかで、関節破壊の進行度を評価する方法として旧来より種々の評価法が考案されてきた。近年では、関節エコー法や核磁気共鳴法 (MRI) など、新たな機器を用いた評価法の発展が著しい。しかし、簡便性、経済性、反復評価などの点で、単純X線による評価こそが今でもスタンダードであることに変わりはなく、さらに関節

破壊の阻止が現実的な治療目標となった現在、RAの診療および研究における単純X線による評価の重要性はますます高まっているといえる。

1. 関節リウマチに見られる単純X線の異常所見と病理学的変化

RA患者の単純X線では、骨粗鬆osteoporosis, 骨嚢胞cysts, 骨びらんerosions, 関節裂隙狭小化 joint space narrowing, 亜脱臼subluxation, 強直ankylosis, アライメント不良malalignment, 硬化sclerosisなど多彩な所見が見られる。これらはすべて、RAに生じる一連の病理学的現象の結果として画像所見に現れるものである。

初期には関節滑膜におけるTNF- α やIL-6と

産業医科大学第1内科学講座

Rheumatoid Arthritis : Progress in Diagnosis and Treatment. Topics : V. Evaluation ; 2. Evaluation of joint destruction by plain X-ray in rheumatoid arthritis.

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

トピックス

表 1. Steinbrockerによるstage分類 (文献1より引用改変)

病期stage	X線所見	筋萎縮	皮下結節腱鞘炎	関節変形	強直
I. 初期	軽い骨多孔症があってもよい 骨破壊なし	なし	なし	なし	なし
II. 中等度進行	骨多孔症あり 軽度の軟骨, あるいは軟骨下 骨破壊しばしばあり	関節周囲のみ	たぶんあり	なし	なし
III. 高度進行	骨多孔症, 軟骨, 骨破壊あり	広範	たぶんあり	亜脱臼 尺側偏位 過伸展	なし
IV. 末期	IIIに骨性強直が加わる	広範	たぶんあり	同上	線維性または 骨性強直あり

いった炎症性サイトカインの過剰産生が生じ、それに引き続き誘導されるRANKL活性化を介した破骨細胞の活性化、骨芽細胞の抑制の結果として傍関節骨粗鬆、骨嚢胞、骨びらんへと進展する。さらに炎症性サイトカインにより誘導されるマトリックスメタロプロテイナーゼ3(MMP-3)によって軟骨組織の溶解が生じ、その結果、軟骨はX線では映らないため関節裂隙狭小化として認識される。

また、このメカニズムに加えて、軟骨破壊を伴わずに、滑膜が直接骨接触し、軟骨下骨吸収をする場合もあり、画像上は、軟骨の菲薄化を伴わない骨びらんとなる。これらがRAによる骨・関節障害の特徴である。

遂には関節裂隙が消失すると、対面する関節面は接するようになり、ここに高回転型の骨代謝が持続することにより、骨癒合、骨強直へと進展する。但し、骨融解の速さが、骨の再構築の速さを上回る場合には、骨が短縮して関節面は離れてゆき、これをムチランス型と称する。

一方で、斯様なミクロレベルの化学的反応に加え、滑膜組織の増殖としてのパンヌス形成、関節構造の崩壊、および、腱など関節周囲組織の脆弱化と機械的ストレスによるマクロレベルの物理的作用が加わり、亜脱臼、脱臼、さらには尺側偏位、スワンネック変形といったRAに特徴的な変形へと進展する。

読影の際に重要な事は、画像からこれらの関節病変の病理学的変化を読み取ることである。関節リウマチの骨びらんは軟骨に覆われていない領域 (bare area) から始まるのが一般的であり、また関節裂隙狭小化はX線では映らない軟骨の菲薄化による。しかし、撮影ポジションによって骨の生理的な凹凸が骨びらんの様に見えることや、指趾の伸展障害によって関節裂隙が狭く見えることがあり得る。

2. 単純X線を用いた定量的評価法の変遷

単純X線を用いた関節破壊の評価を目的として、画像所見の数値化が試みられてきた。古くは、SteinbrockerによるStage分類¹⁾(表1)、Larsenのkey filmに基づくgrade分類²⁾(表2)など、様々な方法が提唱されてきた。Steinbrockerの分類は、RA患者の全体としての関節破壊の程度を、最も進行した関節の所見によりStage IからStage IVまで4段階に分類する方法で、単純かつ簡便であり、我が国では今も比較的広く用いられているが、欧米においては既にほとんど使用されなくなった。Larsenによるgrade分類は、各関節に対してスコアを付ける方法として初めて広く用いられた方法である。主として骨びらんによって各関節に対し0から5点の点数化をする方法であり、SteinbrockerによるStage分類と比較す

表 2. Larsenによるgrade分類 (文献2より引用改変)

Grade 0	正常. 変化はあっても関節炎とは関係ないもの.
Grade I	軽度の異常. 関節周囲の軟部腫脹, 関節周囲のosteoporosis, 軽度の関節裂隙狭小化のうち1つ以上が存在する.
Grade II	初期変化, erosionとの関節裂隙狭小化. erosionは非荷重関節では必須.
Grade III	中等度の破壊, erosionとの関節裂隙狭小化. erosionは非荷重関節では必須.
Grade IV	高度の破壊. erosionとの関節裂隙狭小化.
Grade V	ムチランス変形

*関節ごとに各gradeのstandard filmが添付され, それに従って選択する.

表 3. van der Heijde-Sharp score (文献4より引用改変)

骨びらんスコア	関節裂隙狭小化スコア
0=骨びらんなし	0=正常
1=小さい骨びらん	1=局所的または微小
2=大きい骨びらん	2=広範, 関節裂隙の50%以上残存
3=大きい骨びらん, 中心線を越える	3=広範, 関節裂隙の50%未満または亜脱臼
	4=関節裂隙の消失, 強直, または脱臼

1 関節あたりの骨びらんスコアは各骨びらんの総和. 手では最大5点, 足では最大10点.

表 4. Genant-Sharp score (文献5より引用改変)

骨びらんスコア	関節裂隙狭小化スコア
0=正常	0=正常
0+=疑い, または, 微小	0+=疑い, または, 微小
1=軽度	1=軽度
1+=軽度 進行	1+=軽度 進行
2=中等度	2=中等度
2+=中等度 進行	2+=中等度 進行
3=高度	3=高度
3+=高度 進行	3+=高度 進行
	4=強直, または, 脱臼

+=0.5.

ると, より詳細であり, かつ基準となる写真があり, 現在広く用いられている方法の基盤となった方法と言える. しかし, 軟骨破壊を点数化できてないのが欠点であった.

Sharpは, 両手と両足のX線で, 骨びらんと関節裂隙狭小化のスコア化を行う方法 (Sharp法)

を提唱し³⁾, さらにSharp法の対象関節と骨びらんスコア, 関節裂隙狭小化スコアを見直した変法が, van der Heijde⁴⁾およびGenant⁵⁾により提唱された. これらは現在, それぞれvan der Heijde-modified Sharp score (表3)およびGenant-modified Sharp score (表4)として, 近年のRAの臨

トピックス

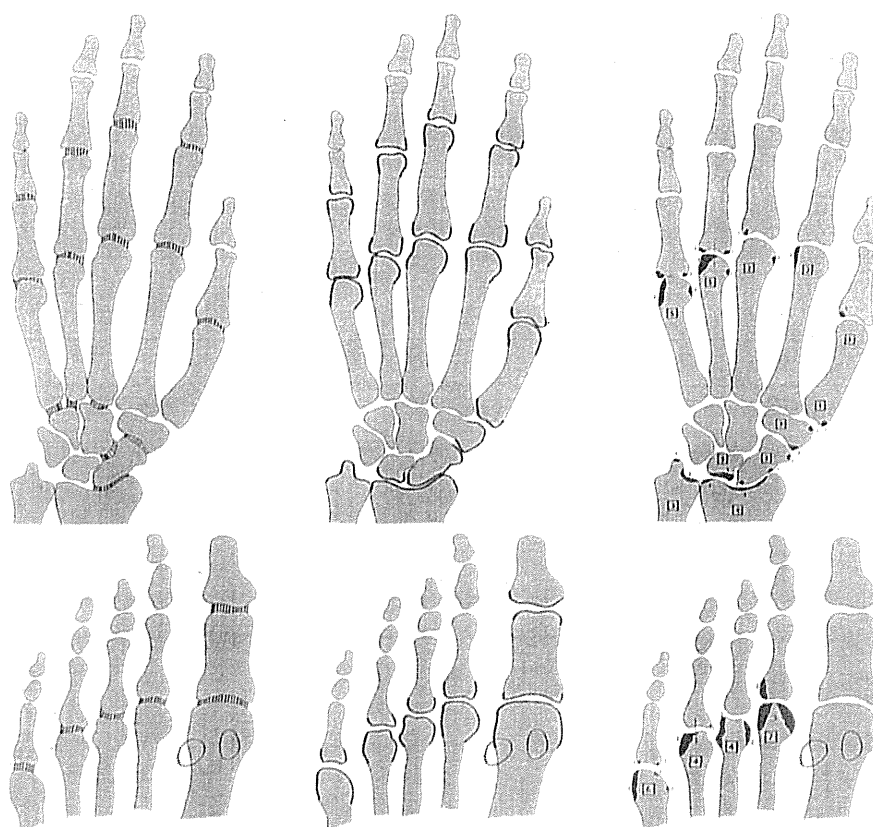


図1. van der Heijde-Sharp scoreにおける評価対象関節(左: 関節裂隙スコア対象関節, 中: 骨びらんスコア対象関節)とスコアリングの実例(右)(文献6より引用改変)

床研究における関節破壊評価法の主流として用いられている。その理由として、van der Heijde法では最大の総スコアが448点、Genant法では最大290点とスコアレンジが広く、骨と軟骨の双方の評価を含むため、関節破壊の評価、薬剤による進行抑制効果などを数値で客観的に評価することが可能であることが挙げられる。また、関節破壊抑制の数値的治療目標としてvan der Heijde法による年間進行度0.5点以下が構造的寛解基準として示されている。

3. van der Heijde's modified total Sharp score (mTSS) によるスコアリングの実際

実際のスコアリングでは、2時点以上の画像を

並べ、図1に示す各対象関節を、手から足へ、左から右へ、末梢から中枢側へ、と予め決められた順序で、ひとつひとつ対比しつつスコアをつけてゆく。表3に示す各関節におけるスコアの基準に基づいて、まず骨びらん(Joint Erosion: JE)スコアを、次に関節裂隙(Joint Space Narrowing: JSN)スコアをつけてゆくが、手・手指ではJEとJSNで対象関節が異なることに注意する。

ひとつの関節あたりの最高点は、JEスコアは手指・手首では5点、足趾では10点である。一方JSNスコアは手指・手首・足趾いずれも4点である。

ひとつの関節にJEが複数個ある場合には、それらの点数の総和を採用し、上記の最高点を越える場合には最高点である5または10点をつけ

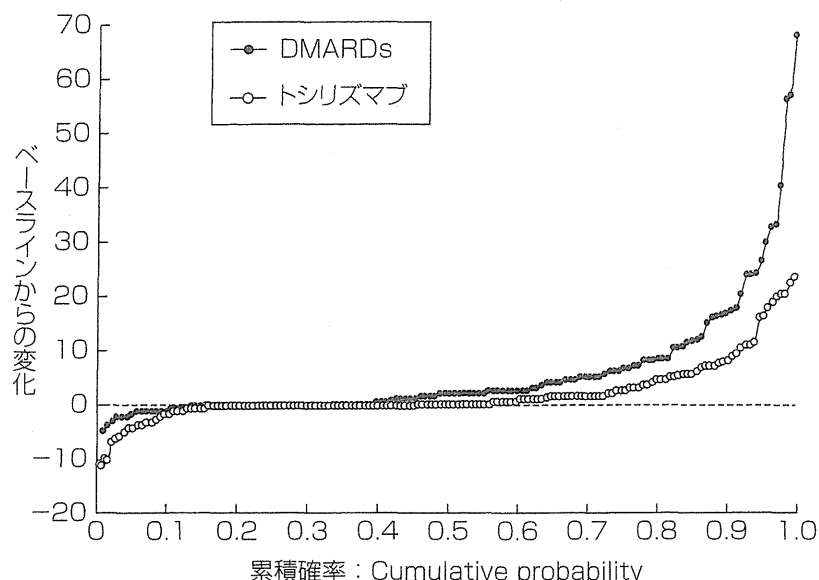


図2. 累積確率プロットの一例: SAMURAI studyにおけるvan der Heijde-Sharp scoreの年間進行度の分布 (文献7より引用改変)

る。特に手根骨の場合、典型的な虫食い状の骨びらんではないが骨全体に侵食が見られる場合は、骨表面の侵食が部分的の場合はpartial collapseとして3点、骨表面全体が侵食されている場合はcomplete collapseとして5点とする。

complete collapseの場合は、見かけ上裂隙が保たれている場合でも、pseudo-spaceと見なしJSN 4点とする。これら両手・両足のJEスコアとJSNスコアの総和をmTSSとして算出する。

しばしばスコアに迷うケースがあるが、最も重要なことは、関節破壊が進行(または修復)しているかどうか、変化を正しく評価することである。つまり、一時点における画像上のスコアよりも、複数時点での変化がより大切である。このため、あえて差がつく様にスコアに傾斜をつけることもありうる。

画像診断は評価者の判断に委ねられる部分が大きく、客観性を担保するため2名以上の評価者によってスコアリングを行い、平均値をデータとして採用することが望ましい。また、評価不能関節(関節固定術などの手術施行関節や切

断指趾など)の取り扱いには研究目的による。つまりスコアリングは可能な限り評価記録しておき、その後データを解析する際に研究目的に応じて、合理的な欠損データの補完法を検討・決定する。

臨床試験では、mTSSの進行度を累積確率プロットcumulative probability plotで表されることが多い(図2)。この方法は、個々の症例データを順に並べてプロットする単純な表示法であるが、どの程度の割合の症例で、どの程度の関節破壊進行があったか、さらには、どの程度の症例で関節の修復が得られたか、一目瞭然と判別可能である。

4. 関節破壊評価法が齎したRA治療の進歩

X線評価、特にmTSSは、RAに対する治療効果評価に関する臨床試験において、今や必須の評価項目となった。特に、斯様な関節破壊の定量化がグローバルに標準化されたことで、TNF阻害薬やIL-6阻害薬等の生物学的製剤が関節破

トピックス

壊の進行を抑制することを明らかにし (図 2), ついに関節破壊抑止が現実的な治療目標となった点は, 最も重要な貢献と言える.

おわりに

RAにおけるX線による関節破壊評価について概説した. これまで, mTSSによるX線評価の定量化は, 主として臨床試験において使用されてきた. しかし本法は日常診療においても, 個々の患者に対する治療管理にその威力が期待される. 現在, 国内リウマチ医の有志でmTSSについて定期的な勉強会が開始されており, 今後, 我が国においても本法が広く浸透し, 日常診療においてRA患者の関節破壊についてより詳細な評価に役立つことが期待される.

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 田中良哉; 講演料 (アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン, アステラス製薬, アストラゼネカ, アボット ジャパン, エーザイ, 大塚製薬, グラクソ・スミスクライン, 参天製薬, 第一三共, 田辺三菱製薬, 中外製薬, 日本イーライリリー, ファイザー, ヤンセンファーマ), 研究費・助成金 (アストラゼネカ, 大塚製薬, 小野薬品工業, クイントイルズ・トランスナショナル・ジャパン, グラクソ・スミスクライン, 田辺三菱

製薬, 日本化薬, ノバルティスファーマ, ファイザー, ユーシービー・ジャパン) 寄付金 (アステラス製薬, アボット ジャパン, エーザイ, MSD, 田辺三菱製薬, 中外製薬, プリストル・マイヤーズ, ヤンセンファーマ)

文 献

- 1) Steinbrocker O, et al: Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc* 25: 659-662, 1949.
- 2) Larsen A, et al: Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 18: 481-491, 1977.
- 3) Sharp JT, et al: Methods of scoring the progression of radiologic changes in rheumatoid arthritis. Correlation of radiologic, clinical and laboratory abnormalities. *Arthritis Rheum* 14: 706-720, 1971.
- 4) van der Heijde DM, et al: Effects of hydroxychloroquine and sulphasalazine on progression of joint damage in rheumatoid arthritis. *Lancet* 13: 1036-1038, 1989.
- 5) Genant HK, et al: Assessment of rheumatoid arthritis using a modified scoring method on digitized and original radiographs. *Arthritis Rheum* 41: 1583-1590, 1998.
- 6) van der Heijde DM: Plain X-rays in rheumatoid arthritis: overview of scoring methods, their reliability and applicability. *Baillieres Clin Rheumatol* 10: 435-453, 1996.
- 7) Nishimoto N, et al: Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. *Ann Rheum Dis* 66: 1162-1167, 2007.