

早期RA症例で高率にDRUG FREE寛解を達成できる方法（松井法）について

2018年3月29日

アステラス製薬株式会社 京都支店会議室

Drug free寛解を達成する法則

この法則は2014年に私(松井)が発見した。

Drug free寛解は、「治療開始から3ヶ月以内に深い寛解に導入し、深い寛解を9ヶ月間維持する」ことで達成できる。

深い寛解とは、1) Boolean寛解、2) エコー寛解、3) 田中良哉教授の提唱する寛解(DAS28-CRPが、IFXでは2.14以下、ADAでは1.98以下)のいずれでも良い。

3ヶ月以内に深い寛解に導入できれば、その治療法を(減量や投与期間の延長を行わずに)9ヶ月間継続すればDrug free寛解は達成できる。

一方、3ヶ月以内に深い寛解に導入できなければDrug free寛解は達成できない。

Drug free寛解達成の可否は、「3ヶ月以内に深い寛解に導入できるか否か」で決まる。

Sustained deep remission法(田中良哉教授・産業医大)から導かれるBioの投与時期

竹内勤教授(慶応大)と田中栄教授(東大)のご講演によれば
バイオ投与後のDAS28-CRPの減少幅は平均2.2ポイントである

田中良哉教授のSDR法によれば、
深い寛解の上限値がIFX 2.14、ADA 1.98であるため、これらに2.2を加算して
深い寛解に導入するにはバイオ投与前のDAS28-CRPが
IFXでは4.34以下、
ADAでは4.18以下
でなければならない。

即ち、Drug free寛解が得られる患者の疾患活動性は低疾患活動性と中疾患活動性の一部のみである。

Drug free寛解を高率に達成できる治療法の確立

Drug free寛解を達成する法則を基にして、「Drug free寛解を高率に達成できる治療法」を考案した。（松井法の作成 2014年）

「DF寛解の法則」により、まず「深い寛解」を達成できる対象患者を選別しなければならない。

対象患者：1)罹病期間6ヶ月以内、2)MTX未使用、3)DAS28-CRP < 4.2の3条件を満たす早期RA患者に限定した。

またなるべく早期に診断を確定する必要があるため、診断基準として関節エコーのPDモードと単純X線検査を用いて「罹患関節の腫脹・滑膜炎と骨糜爛」をカウントした。

Drug free寛解を達成する理論 (松井の仮説)

Drug free寛解を達成する法則の発見によりその理論を考察した。

TNF阻害薬の抗体製剤(IFX、ADA、GLM)のみがDrug free寛解を達成できることから、

「Drug free寛解を達成するためにはTNF産生細胞の全てを細胞死に導けば達成できる。」-----松井の仮説

と推察した。

TNF阻害薬によりTNF産生細胞の一部(膜型細胞)を殺傷できるという報告は堀内孝彦先生(九州大学)の膜型TNF理論のみである。

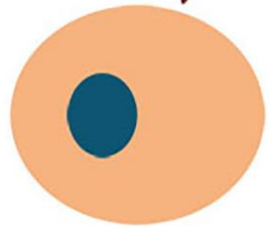
全てのTNF産生細胞を殺傷するためには非膜型TNF産生細胞を殺傷する方法を考案する必要がある。

非膜型TNF産生細胞を殺傷する方法が松井法である。

蜂の理論

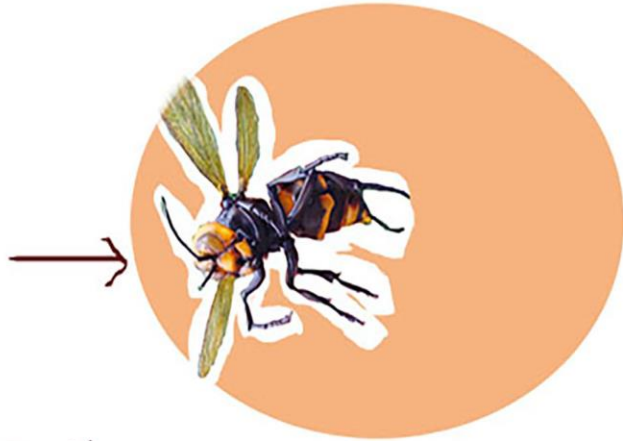
刺激

TNF産生細胞は局所からの免疫情報の刺激で活性化される

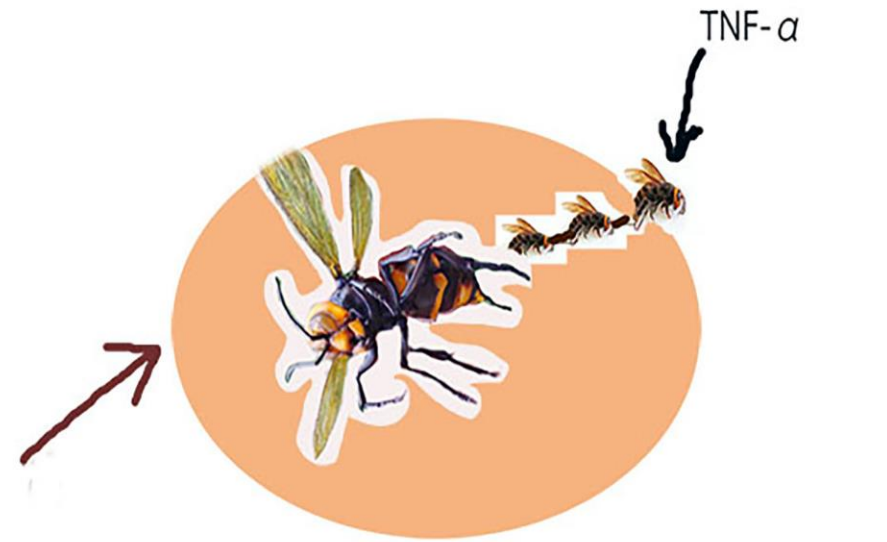


TNF産生細胞

(単球・マクロファージ・リンパ球・NK細胞など)



TNF産生細胞が活性化される細胞内に女王蜂が現れて働き蜂を産み出す



TNF- α は小胞体で産生され、ゴルジ体を経て細胞膜まで到達し、細胞膜に表出する。

働き蜂はTNF- α である



細胞膜から完全に抜け出したTNF- α はTNF- α 変換酵素(TACE)によって連結を断たれてフリーになり、可溶型TNF- α となって血流に乗り遠く離れた組織で機能する。

Drug free寛解に関する「蜂の理論」

「TNF産生細胞」を「女王蜂」に、「可溶型TNF- α 」を「働き蜂」に例えた意味は、「働き蜂を全滅させても女王蜂が生き残っていれば働き蜂は再生産されるので蜂被害は無くならない」

同様に、

「可溶型TNF- α を全滅させてもTNF産生細胞が生き残っていればTNF- α は再生産されるのでRAの関節炎は再燃する」

即ち、

「Drug free寛解を達成するためには全てのTNF産生細胞をアポトーシスに導かなければならない」

と結論づけた。

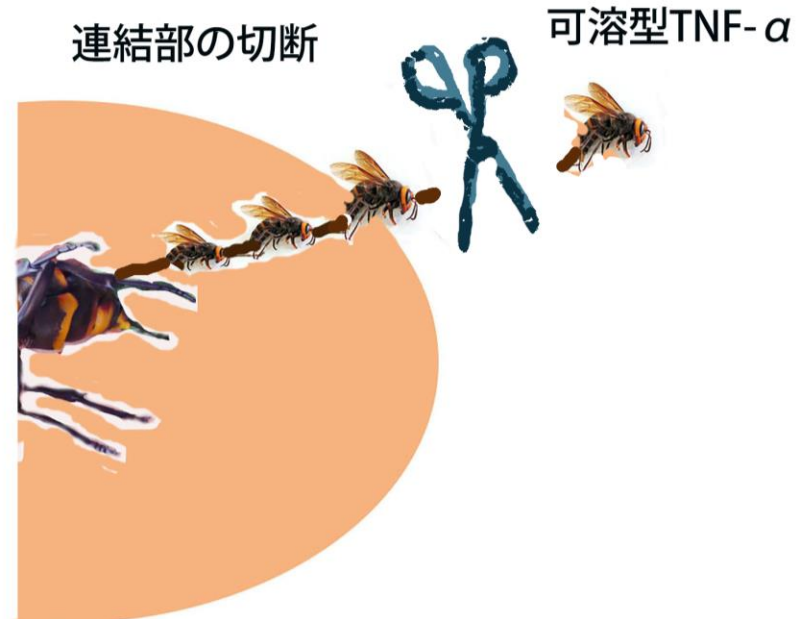
膜型TNF産生細胞とは？

堀内孝彦先生(九州大学)の理論



TNF- α がTNF産生細胞の細胞膜を貫通して膜の外側に一部が脱出し、一部が内側に残っている細胞が**膜型TNF産生細胞**である。

酵素の分泌による
連結部の切断



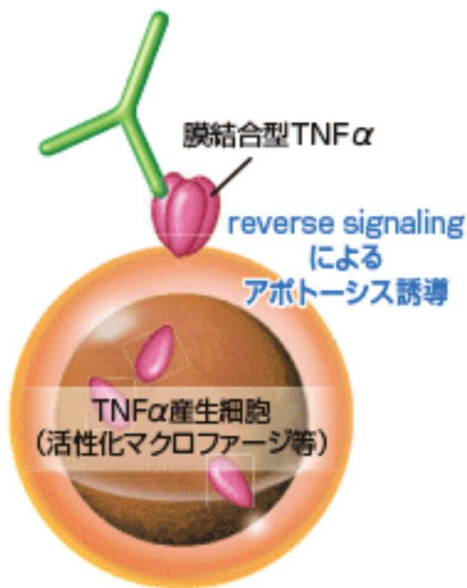
膜型TNF産生細胞へのapoptosis誘導作用(堀内理論)

TNF阻害薬(IFX, ADA, GLM)は3つの作用により膜型TNF産生細胞を強力に細胞死に導くことができる。

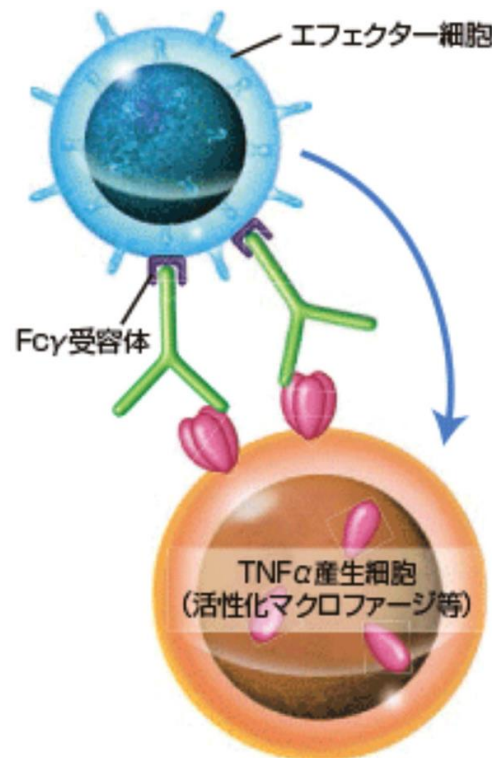
(膜型細胞の前駆体である)非膜型TNF産生細胞に対しては何の傷害効果も発揮できない。

TNF α 産生細胞へのアポトーシス誘導・細胞傷害

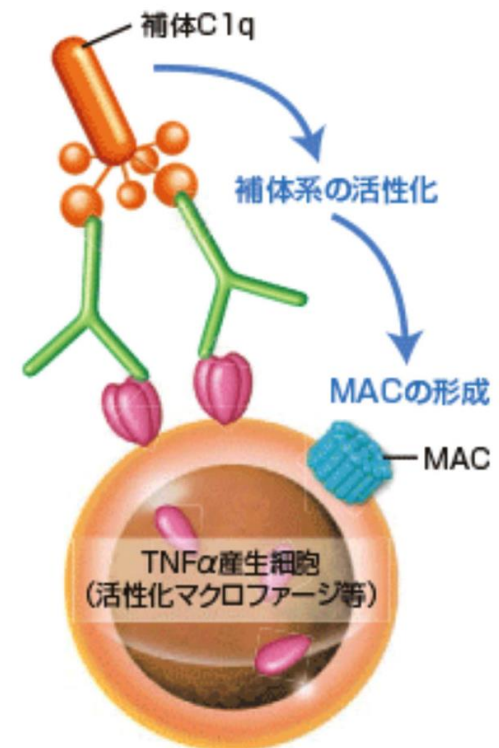
1. アポトーシスの誘導



2. 抗体依存性細胞傷害(ADCC)



3. 補体依存性細胞傷害(CDC)



TNF阻害薬がTNF産生細胞に及ぼす影響

TNF阻害薬は高分子のためTNF産生細胞の細胞膜内に侵入できない。故に直接作用としてTNF産生細胞を細胞死に導くことはできない。

TNF阻害薬 (IFX、ADA、GLM)

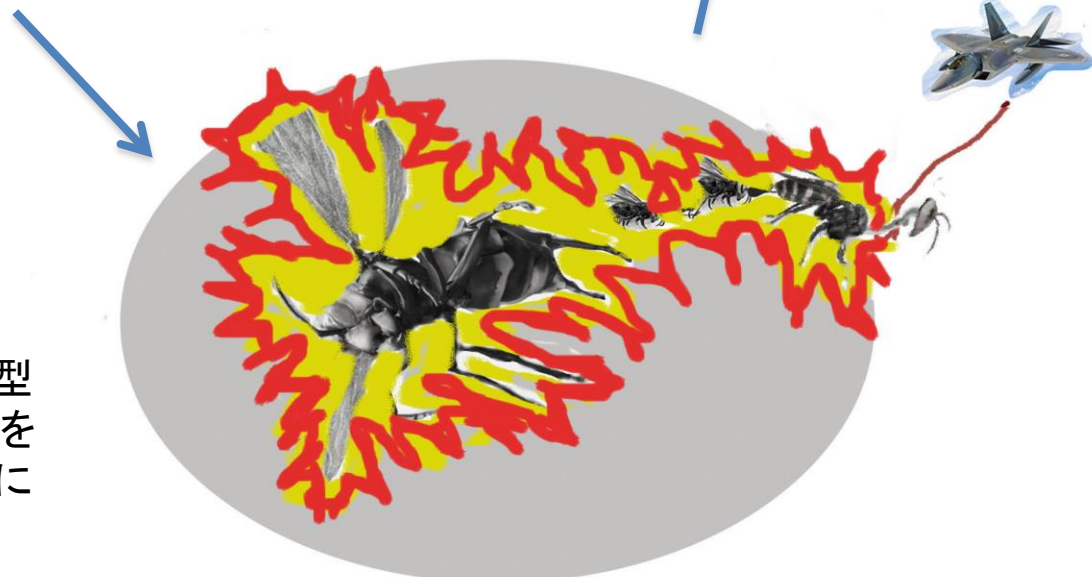


TNF産生細胞はapoptosisに陥る
細胞周期がG0/G1期で停止する



膜型TNF細胞

TNF阻害薬は細胞膜を貫通するTNF- α (膜型TNF- α) に結合するとADCC活性やCDC活性を介してTNF産生細胞を細胞死 (apoptosis) に導くことができる。



TNF阻害薬が結合すると内向き破壊シグナルが走る

Bio投与下でのTNF産生細胞の動態の 仮想モデルによる考察

【研究方法】

Bio投与後の「非膜型TNF産生細胞の数、TNF- α の数、余ったBioの数」を時期別に計測したいが、計測する手段がないので**仮想simulation model**を作成してこれを考察することにより「TNF阻害薬投与の最適な時期」を理論的に探求する。

Bio投与下のTNF産生細胞の動態をsimulationする理論的モデル

体内にマクロファージが1000個ある。これが免疫情報を受け取って活性化されるとTNF産生細胞になる。

活性化したTNF産生細胞の数は、超早期では10個、早期では100個、進行期では200個、末期では400個とする。

TNF産生細胞の内、膜型細胞が20%、非膜型細胞が80%の比率であるとする。

1個のTNF産生細胞は2週間で5個（4週間で10個、8週間で20個）のTNF- α を産生して血液中に放出する。

MTXは全ての体細胞の葉酸代謝を阻害して細胞活性を不活化する。

(このモデルではTNF産生細胞のTNF- α 産生数を減少させる。)

MTX(6~8mg/週)ではTNF- α 産生数を40%に減少させる。

MTX(10~16mg/週)ではTNF- α 産生数を20%に減少させる。

Bioの1回投与数は

ADAでは500個、

IFXでは、「3mg/kg(4週毎)」では500個、

「6mg/kg(4週毎)」では1000個

とする。

「血液中のTNF- α 」と「膜型細胞」はそれぞれ「1個のBio」が結合することにより死滅するとする。

このモデルで観察するのは、Bio投与翌日の「非膜型細胞数」と「使用されずに余ったBioの数」の関係である。

ADA 超早期

罹病期間	超早期(3ヶ月以内)
DAS28-CRP	2.6~3.2
活性化TNF産生細胞数	10
膜型TNF産生細胞数 (20%)	2
非膜型TNF産生細胞数 (80%)	8
血液中TNF- α の数	50
MTX(6~8mg)投与後のTNF- α の数	20
Bioの投与数	500
Bio投与の翌日に残ったTNF産生細胞と余ったBioの数	
膜型TNF産生細胞数	0
非膜型TNF産生細胞数	8
血液中TNF- α の数	0
余ったBioの数	478

ADA投与の翌日の状態

血液中のTNF- α が0個、非膜型細胞が8個、余ったBioが478個であり、8個の非膜型細胞を478個のBioが監視している。膜型細胞に変化した途端に478個のBioによりapoptosisに導かれるためもはや血液中にTNF- α は放出されない状態である。

この状態が田中良哉教授の提唱する「深い寛解」である。

即ち、「深い寛解」とは「非膜型TNF産生細胞は残存しているが、血液中にTNF- α が存在しない状態」である。

田中のSDR法では「深い寛解」の維持期間を6ヶ月としているが、さらに延長することによって全ての非膜型細胞をapoptosisに導けると考えられる。全ての活性化TNF産生細胞を細胞死に導けば、Drug free寛解が達成できるはずである。

ADA 早期

罹病期間 DAS28-CRP	早期(3~6ヶ月) 3.2~4.4
活性化TNF産生細胞数	100
膜型TNF産生細胞数 (20%)	20
非膜型TNF産生細胞数 (80%)	80
血液中TNF- α の数	500
MTX(6~8mg)投与後のTNF- α の数	200
Bioの投与数	500
Bio投与の翌日に残ったTNF 産生細胞と余ったBioの数	
膜型TNF産生細胞数	0
非膜型TNF産生細胞数	80
血液中TNF- α の数	0
余ったBioの数	280

ADA投与の翌日の状態

血液中のTNF- α が0個、非膜型細胞が80個、余ったBioが280個であり、80個の非膜型細胞を280個のBioが監視している。

この状況でも、余ったBioの数が非膜型細胞の数を大きく上回るため、非膜型細胞が膜型細胞に変化した途端にBioが結合して細胞死に陥る。

即ち、血液中にTNF- α は存在せず、深い寛解に入っている状態である。

尚、田中のSDR法では、ADAの深い寛解は「DAS28-CRP<2.16」とされている。

ADA 進行期

罹病期間 DAS28-CRP	進行期(6~24ヶ月) 4.4~5.1		
活性化TNF産生細胞数	200		
膜型TNF産生細胞数 (20%)	40	40	
非膜型TNF産生細胞数 (80%)	160	160	
血液中TNF- α の数	1000		
MTX(6~8mg)投与後のTNF- α の数	400		
MTX(10~16mg)投与後のTNF- α の数		200	
Bioの投与数	500	500	
Bio投与の翌日に残ったTNF産生細胞と余ったBioの数			
膜型TNF産生細胞数	0		
非膜型TNF産生細胞数	160	160	
血液中TNF- α の数	0		
余ったBioの数	60	260	

ADA投与の翌日の状態

血液中のTNF- α が0個、非膜型細胞が160個、余ったBioが60個であり、160個の非膜型細胞を60個のBioが監視している。

この状況では、非膜型細胞が膜型細胞に変化した時にBioが不足し、100個の膜型細胞から400個のTNF- α が血液中に放出される。

血液中にTNF- α が存在するため「深い寛解」は達成できない。

MTXを増量した時の状態

血液中のTNF- α が0個、非膜型細胞が160個、余ったBioが260個であり、160個の非膜型細胞を260個のBioが監視している。

非膜型細胞の数よりもBioの数が上回るため「深い寛解」を達成できる可能性がある。

しかしMTXを増量するとTNF- α の産生数が減少するため、なかなか膜型細胞に変化しないため全ての非膜型細胞をapoptosisに導くためにはBioの投与期間を延長する必要がある。

ADA 末期

罹病期間	末期(2年以上)	
DAS28-CRP	5.1以上	MTXを増量
活性化TNF産生細胞数	400	
膜型TNF産生細胞数 (20%)	80	80
非膜型TNF産生細胞数 (80%)	320	320
血液中TNF- α の数	2000	
MTX(6~8mg)投与後のTNF- α の数	800	
MTX(10~16mg)投与後のTNF- α の数		400
Bioの投与数	500	500
Bio投与の翌日に残ったTNF産生細胞と余ったBioの数		
膜型TNF産生細胞数	80	0
非膜型TNF産生細胞数	320	320
血液中TNF- α の数	300	0
余ったBioの数	0	20

ADA投与の翌日の状態

血液中のTNF- α が300個、非膜型細胞が320個、余ったBioが0個であり、320個の非膜型細胞を0個のBioが監視している。

この状況では、血液中にTNF- α が存在するため「深い寛解」は達成できない。

MTXを増量した時の状態

血液中のTNF- α が0個、非膜型細胞が320個、余ったBioが20個であり、320個の非膜型細胞を20個のBioが監視している。

非膜型細胞の数よりもBioの数が下回るため血液中に300個のTNF- α が新たに放出される。

故に、深い寛解も浅い寛解も達成できない。

Bio投与下でのTNF産生細胞動態の理論的モデル による考察 (JCR Basic reserch canfarence 2017 で発表)

このsimulation modelの結果から、

- 1) Drug free寛解は、膜型細胞と非膜型細胞の全てを細胞死に導けば達成できる。
- 2) 「深い寛解」とは、「血液中にTNF- α が存在せず、非膜型細胞が膜型細胞に変化した途端に次々に細胞死に導かれている状態」である。
- 3) 全ての非膜型細胞を細胞死に導くには「深い寛解」を長期間(9ヶ月間以上)持続させれば達成できる。
- 4) Drug free寛解の達成には活性化されたTNF産生細胞数が微量または少量の時期にbio製剤を投与しなければならない。
- 5) MTXはTNF- α の産生数を減らすことはできるが産生細胞を細胞死に導く作用はない。MTXを早期に単独投与すると疾患活動性(DAS28-CRP値)が低下するため産生細胞が増殖していることを隠蔽する。そのためBio製剤の投入時期を遅らせてしまう。
- 6) Drug free寛解を目指す治療ではMTXの単独投与は禁忌である。

「Drug free寛解」を達成する理論(松井法)

「Drug free寛解」は、**活性化されたTNF産生細胞**を全て**細胞死**に陥らせることで達成できる。

TNF産生細胞の内、「**膜型(TNF産生)細胞**」はIFX、ADA、GLMの投与により細胞死に導けることは堀内の「**膜型TNF理論**」で証明されている。

残りの「**非膜型(TNF産生)細胞**」を全て細胞死に導けば「Drug free寛解」が達成できる。

それには「**非膜型細胞**」が「**膜型細胞**」に変化する時期を待つてBioを作用させれば良い。

これが可能になるのは「**深い寛解**」を達成している時期である。

「**深い寛解**」を長期間維持すれば**非膜型細胞**は**少しずつ細胞死**に導かれる。(松井法)

松井法の治療成績

- * 罹病期間6ヶ月以内、MTX未使用、DAS28-CRP $<$ 4.2の3条件を満たす早期RA 40症例に対して「松井法」で治療を行なった。
- * 【治療方法】 早期RAの診断確定後、直ちにTNF阻害薬 (IFX, ADA, GLM)とMTXを同時に投与する。速やかに深い寛解に導くためBioは最大限増量して投与する。MTXは6mg/Wまたは8mg/Wとする。
- * 深い寛解を達成できたらその投与量のBioを減量することなく1年間継続投与する。
- * 1年後に深い寛解が維持できていればBioとMTXを同時に中止してDrug freeとする。
- * 次の1年間は投薬は行わず、血液検査を月1回行う。深い寛解が1年間維持できていれば治癒であり、治療は終了する。
- * 経過観察期間中に再燃した時はTNF阻害薬とMTXの投与を再開する。

松井法による早期RA患者40症例の治療成績

- 開始時年齢：平均 61.1歳 (28～85歳)
- 性別：男性8例、女性32例
- 治療開始までの罹病期間：平均 7.5ヶ月 (1～60ヶ月)
- 治療前のDAS28-ESR：4.24 (2.39～6.21)
治療前のDAS28-CRP：3.36 (1.84～5.18)
- Bioの種類：

IFX 単剤	10例
ADA単剤	18例
GLM単剤	2例
2剤以上	10例 (IFX, ADA, GLM, CER-PG, TCZ, ETN)
- DMARDの種類：

MTX(6mg/W)	24例
MTX(8mg/W)	6例
MTX→TAC	10例

患者背景

抗CCP抗体 : 陰性 23例、陽性 7例、強陽性 10例 (陽性 43%)

リウマトイド因子: 陰性 18例、陽性 17例、強陽性 5例 (陽性 55%)

両者ともに陰性: 15例 (38%)

治療期間中のSteroidの併用: 4例 (10%) (全例が関節腔内注射)

治療期間中のNSAIDsの併用: 3例 (8%)

【治療成績】

A群; Drug free寛解達成例 : 37例 (93%)

B群; Drug free寛解非達成例: 3例 (7%) (現在もBio投薬継続中)

Bio投与開始後3ヶ月以内に「深い寛解」達成した症例:

A群: 37例 (100%)、 B群: 0例 (0%)

40症例の治療成績(まとめ)

松井法で治療した早期RA40症例の内、37症例(93%)が1年後にDrug free寛解を達成した。

Drug free寛解を達成した37症例の内、4症例が再燃した。4症例全てにBioとMTXの同時投与が再開された。その結果、2症例が1年後に再びDrug free寛解に戻った。

即ち、最終的には40症例中、35症例(88%)がDrug free寛解を達成した。

即ち、Drug free寛解の達成には、治療開始後3ヶ月以内に「深い寛解」に導入することが必要十分条件であると結論した。

Bio free寛解とDrug free寛解の比較

1) 寛解の定義

BF寛解: Bioとcs-DMARDの併用投与で寛解を達成した後、Bioのみを休薬してcs-DMARD、NSAIDs、Steroidなどの抗リウマチ薬やリハビリを駆使して寛解または低疾患活動性を維持する寛解。-----RAは未だ治癒していない状態

DF寛解: Bioとcs-DMARDの併用投与で寛解を達成した後、全ての抗リウマチ薬の投与を中止しても寛解が維持されて再燃しない寛解。---RAは完全治癒

2) 寛解を達成する理論

BF寛解: 高率に達成できるとする理論は確立されていない。

「深い寛解を6ヶ月間維持できれば55%がBio free寛解を達成できる」

田中良哉教授の”Sustained deep remission法“が唯一の理論である。

DF寛解: 非膜型細胞が膜型細胞に変化する時にTNF阻害薬(IFX, ADA, GLM)を作用させて全ての「活性化されたTNF産生細胞」を細胞死に導くことができればDrug free寛解が達成できる。(松井法)

Bio free寛解とDrug free寛解の比較

3) 寛解達成率

BF寛解： JCR2017の報告では23%、40%、55%という報告が見られる。

DF寛解： 松井法の最新の集計では40症例中35症例（88%）が達成した。

4) 再発率

BF寛解： MTXをアンカードラッグとして先行投与した後にBioを追加する方法ではほとんどが再燃し、最終的にはBio holidayになる。

DF寛解： BioとMTXを同時に投与する松井法では、Drug free寛解を達成した37例中4例（11%）が再燃し、4例中2例は治療を再開して1年後にDrug free寛解に戻った。

最終的な再発率は37例中2例（5%）である。

Bio free寛解とDrug free寛解の比較

5) 合併症の発生

BF寛解: **MTX**に起因:(De Novo肝炎、血球減少症、悪性リンパ腫、脱毛)

Steroidに起因:(間質性肺炎、骨粗鬆症、骨折、感染症)

NSAIDsに起因:(腎障害、出血性胃潰瘍)

DF寛解: **Steroid**と**NSAIDs**は使用しない。

MTXは6mg/週または8mg/週の少量投与であり、投与期間は12ヶ月間。

このため**BF寛解**で発生する合併症がほとんど発症しない。

Bio free寛解とDrug free寛解の比較

6) 現職への復帰の可否(社会的寛解)

BF寛解: 発病早期にcs-DMARDを単独投与し、治療効果不十分で高疾患活動性になってからBioを開始するため、Bio投与前にすでに不可逆的な関節破壊が存在する。またBio free寛解が得られてもその後の再燃が多く、**現職への復帰は困難。**

DF寛解: Bioを一番初めに投与するため**不可逆的な関節破壊は起こらない。**初診時の関節炎を抑えるにはSteroidよりもTNF阻害薬の方が圧倒的に有効であり、疾患活動性の低い早期RA症例では速やかに「深い寛解」に導入できる。治療期間12ヶ月の内、9ヶ月間は**Boolean寛解**であり**休職する必要がない。**

約90%の症例が現職へ復帰可能。

Bio free寛解とDrug free寛解の比較

7)生涯の治療費合計

BF寛解: 発病1年目からcs-DMARDとBioの両者が投与されているため、1年目でも松井法とほぼ同額の医療費が掛かっている。しかも治癒に至っていないので2年目以降も一生涯治療費の支出が必要であり、合計では1000万円を超えると推定される。

DF寛解: 薬物治療を1年間行うのみであり、1年間の総額は350万円程度。

(3割負担の患者負担額は38万～76万円。)

2年目は血液検査のみであり総額10万円以下。

Bio free寛解とDrug free寛解の比較

8) 併用する薬剤の種類

BF寛解: MTX、cs-DMARD、Bio製剤、Steroid、NSAIDs、胃薬、フォリアミン、イスコチン

DF寛解: MTX(6~8mg/週)またはタクロリムス、Bio製剤(IFX, ADA, GLM)、フォリアミン、イスコチン。

Bio free寛解とDrug free寛解の比較

9) (演者の自験例から見た)患者の満足度

DF寛解非達成症例： 深い寛解に導入不能のためDF寛解を達成できないが、低疾患活動性または浅い寛解を維持できているため、医師には一応感謝している。しかし「復職できないこと」、「Bio製剤をいつまで継続しなければならないのか」などの不安が強い。

DF寛解達成症例： 関節炎が消失して2年間で治療が終了し、治療費の自己負担額合計が80万円以下であり、現職に復帰できている。このため満足度は非常に高い。

松井法の利点

- 1) 1年間で薬物治療が終了してDrug free寛解が高率に達成できるため、RA治療にかかる生涯医療費の総額を大幅に減少させられる。
- 2) 発病早期からTNF阻害薬を投与するため**関節破壊**が最小限に抑えられ、その結果**労働生産性**を維持できる。即ち**社会的寛解**が高率に達成できる。
- 3) Bioの投与期間が1年間と決まっているため医療費の総額が治療前に把握できるため、患者の不安を解消させやすい。
- 4) 治療開始後、4ヶ月目にはDrug free寛解が達成可能か否か判定できるため、達成不能の場合は松井法を中止してJCRの治療法に戻すことができる。
- 5) 毒性の強い**MTX**を中等量(6または8mg/W)で併用し、投与期間も1年間で終了させられる。

松井法の利点

- 6) **ステロイド**はほとんど使用しないため**間質性肺炎**の併発を抑えられる。
- 7) **NSAID**はほとんど使用しないため**出血性胃潰瘍・腎障害**の併発を抑えられる。
- 8) **MTX**の使用も中等量の短期間投与であり、**de Novo肝炎・悪性リンパ腫・白血球減少症・脱毛・間質性肺炎**などの合併症の発症を減少させられる。
- 9) 1年間の治療期間中においても、大半の時期は**ブーリアン寛解**にあり関節痛がないため仕事もスポーツも通常通り継続できる。
- 10) 使用する薬剤は、**TNF阻害剤・MTX・イスコチン**の3種類のみであり、開始後3ヶ月以内に**ブーリアン寛解**を達成する症例が多いので、呼吸器内科の専門医がいない医院でも対応可能な治療法である。

松井法の限界

- 1) **松井法の対象者**は75万人のRA患者の内、**1万人以下**と考えられるが、Bioの投与間隔を短縮したり、1回の投与量を増量することで10万人に増やせる可能性がある。また今後**新たに発症するRA患者は全員**が対象となる。
- 2) 早期RAの診断に従来の診断基準を用いると、診断確定が6ヶ月を超える症例が多くなって松井法が適応できない症例が増える。対象者を増やすには**関節エコー検査**を用いる**診断基準**を導入する必要がある。
- 3) 松井法をJCRのガイドラインに組み込むことは(治療目標が異なるので)不可能である。従って、JCRは松井法を採用するガイドラインの変更は行わないと考えられる。個人的に学会発表を繰り返して、松井法を検証する会員が少しずつ増えて、松井法が広まることを願うばかりである。

松井法とJCRガイドラインの位置付け

1) 松井法のT2Tの目標: Drug free寛解、完全治癒

JCR-GLのT2Tの目標: 寛解または低疾患活動性の維持

(両者は目標が異なるので治療開始時に選択する必要あり)

2) 松井法の治療時期: JCRガイドラインのphase 1 の時期に相当する。

JCR-GLの phase 1: MTXなどのcs-DMARDとSteroidを先行投与すると決められている。

これは疾患活動性の低いRA患者にBio製剤を投与すると日本の医療費が枯渇するという医療経済的観点から決められている。

しかし個別の患者の生涯医療費を比べると1年間のバイオ投与でDrug free寛解・社会的寛解とする方が、MTXを死ぬ直前まで投与し続ける治療よりも医療経済的に圧倒的に優れている。