厚生労働科学研究費補助金（免疫・アレルギー疾患政策研究事業）
総括研究報告書

ライフステージに応じた関節リウマチ患者支援に関する研究

研究代表者　松井利浩
国立病院機構相模原病院臨床研究センター リウマチ性疾患研究部　副部長

研究要旨

近年、治療法の進歩により、関節リウマチ患者における疾患活動性の低下、関節破壊の抑制が認められている。その一方で、小児期から成人期への移行診療体制、職場や学校での生活や妊娠・出産に対する支援体制、高齢化が進む中での合併症対策など、ライフステージに応じた様々な課題への対処が求められている。本研究の目的は、患者の社会的寛解をめざすために、医師、メディカルスタッフ、患者が協同し、関節リウマチ患者の移行期、妊娠出産期、高齢期の各ライフステージにおける①診療・支援の実態およびアンメットニーズの把握、②患者支援を目的としたメディカルスタッフ向けガイドおよび資材の作成、③その普及活動を行うことである。

今年度は、①RA 患者の診療実態および問題点の把握、②患者支援の現状とアンメットニーズ把握のためのメディカルスタッフ向けアンケート作成、③各ライフステージにおける課題の検討を行った。主な結果は以下の通りである。

1) RA 患者の高齢化、発症の高齢化が明らかとなった。高齢者の治療はステロイドへの依存度が高い傾向があり、感染症や骨粗鬆症による脆弱性骨折の増加を来している可能性が示唆された。今後、高齢 RA 患者に対する治療指針の確立が望まれるが、併せて、骨粗鬆症対策の強化、転倒予防のための筋力増強、リハビリテーションの充実、生活環境の整備などの支援が必要と考えられた。

2) 妊娠可能女性患者において、挙児希望者が 40 歳代でも 8%程度いたことから、プレコンセプションケアが必要な対象年齢を広く意識しなければならないことが明らかとなった。また、挙児希望者では、希望なし患者に比べ疾患活動性が高かったことから、挙児希望者に対する RA 治療指針の確立が期待される。

3) 若年 RA 患者と移行期/成人期少・多関節炎 JIA 患者を比較した結果、後者の方が寛解率は有意に高かったが、その理由として、JIA 患者では生物学的製剤の使用率が有意に高いことが考えられた。JIA 患者と異なり、助成制度のない若年 RA 患者では、経済的な理由から生物学的製剤の導入、継続が難しい可能性がある。疾患の性質上、若年期の疾患活動性の制御はその後の長期予後に大きく影響するため、若年 RA 患者に対する助成についても検討が必要ではないかと考えられた。

4) 今後、患者の高齢化進行とともに、悪性腫瘍の既往、合併 RA 患者の増加が予想される。新規腫瘍発生患者において、ステロイド使用率が多い一方で MTX 使用率が少なく、標準的な治療が行えていないことが明らかとなった。今後、このような患者に対して、従来の治療推奨と異なる治療の手引きが必要であることを支持する結果と考えられた。

5) アンケート作成作業を通して、RA 患者からメディカルスタッフに多くの相談をしていることが把握できた。また、メディカルスタッフは、専門外の他職種に関する質問などにも対応を迫られていることが明らかとなった。今後、予定している患者支援ガイド作成にあたり、職種に関わらず基本的な内容を網羅的に掲載すべきことが明らかとなった。

以上、様々なライフステージにおける関節リウマチ診療の実態と問題点が明らかとなった。次年度、メディカルスタッフに対するアンケートを実施し、さらに患者支援の実状とアンメットニーズを把握し、メディカルスタッフ向けの RA 患者支援ガイドの作成を進めていく。

研究分担者

浦田幸朋　　つがる西北五広域連合つがる総合病院リウマチ科　科長
川畑仁人　　聖マリアンナ医科大学医学部　教授
川人　豊　　京都府立医科大学医学研究科　准教授
小嶋雅代　　国立研究開発法人国立長寿医療研究センター　老年学・社会科学研究センター
　　フレイル研究部　部長

佐浦隆一　　大阪医科大学総合医学講座　リハビリテーション医学教室　教授
杉原毅彦　　東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生涯免疫難病学講座 寄附講座准教授
橋本　求　　京都大学医学部附属病院リウマチセンター　特定助教
房間美恵　　大阪行岡医療大学医療学部　特任准教授
松井利浩　　国立病院機構相模原病院臨床研究センターリウマチ性疾患研究部　副部長
宮前多佳子　東京女子医科大学病院膠原病リウマチ痛風センター小児リウマチ科　講師
村島温子　　国立研究開発法人国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター
　　主任副周産期・母性診療センター長
森　雅亮　　東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科生涯免疫難病学講座 寄附講座教授
矢嶋宣幸　　昭和大学医学部　講師

研究協力者

金子敦史　　国立病院機構名古屋医療センター整形外科　医長
島原範芳　　道後温泉病院リウマチセンターリハビリテーション科理学療法部門　副科長
謝花幸祐　　第一東和会病院小児科　部長
田口真哉　　丸の内病院リハビリテーション部　係長
辻村美保　　富士整形外科病院リウマチセンター　薬剤師
當間重人　　国立病院機構東京病院　院長
中原英子　　大阪行岡医療大学医療学部　教授
西野仁樹　　東和病院整形外科
橋本　淳　　国立病院機構大阪南医療センター　統括診療部長
長谷川三枝子　日本リウマチ友の会　会長
牧　美幸　　あすなろ会　事務局担当理事
吉住尚美　　レモン薬局　管理薬剤師

A. 研究目的

近年、治療法の進歩により、関節リウマチ患者における疾患活動性の低下、関節破壊の抑制が認められている。その一方で、小児期から成人期への移行診療体制、職場や学校での生活や妊娠・出産に対する支援体制、高齢化が進む中での合併症対策など、ライフステージに応じた様々な課題への対処が求められている(平成30年11月厚生科学審議会疾病対策部会リウマチ等対策委員会報告書)。現在、それらを考慮した関節リウマチ診療ガイドラインの改訂作業が進められており、さらには患者や家族に対する情報提供や支援体制の充実が急務である。

本研究の目的は、患者の社会的寛解をめざすために、医師、メディカルスタッフ、患者が協同し、関節リウマチ患者の移行期、妊娠出産期、高齢期の各ライフステージにおける①診療・支援の実態およびアンメットニーズの把握、②患者支援を目的としたメディカルスタッフ向けガイドおよび資材の作成、③その普及活動を行うことである。ライフステージを考慮したメディカルスタッフ向け患者支援ガイドおよび資材の作成、普及・教育活動は、リウマチ等対策委員会報告書で課題として挙げられた「年代に応じた診療・支援の充実」、「専門的なメディカルスタッフの育成」に対して直接利活用でき、関節リウマチ診療ガイドラインでカバーできない患者および家族への情報提供や支援の充実が期待できる。また、各ライフステージにおける診療実態、アンメットニーズの把握は、今後の厚生労働行政を考える上での貴重な基礎資料として活用が期待できる。

今年度は、大規模データを利用して関節リウマチ患者における診療実態を把握し問題点を明らかにすること、および、研究班全体として、患者支援の現状とアンメットニーズ把握のためにメディカルスタッフ向けアンケートを作成することに従事した。また、各ライフステージ班における課題についてそれぞれ活動を行った。

B. 研究方法

1. 関節リウマチ患者支援ガイド作成に向けたアンケートの作成

1)各ライフステージ班(移行期班、妊娠出産期班、高齢期班、悪性腫瘍班)、各メディカルスタッフ(看護師、薬剤師、理学療法士/作業療法士)、患者団体(日本リウマチ友の会、あすなろ会)で協議の上、アンケートで取り上げる項目を抽出。

2)研究班全体会議(参加者：医師、看護師、薬剤師、理学療法士/作業療法士、患者会代表者)にて、アンケート項目を協議。

3)アンケート案を少数のメディカルスタッフを対象にプレテスト実施およびその後の修正

4)アンケート項目を最終決定
（倫理面への配慮）
本研究は国立病院機構相模原病院の倫理委員会にて承認を受けた。

2.大規模データを用いた診療実態と問題点の把握
1)すでに構築されている大規模 RA データベース「NinJa」(National Database of Rheumatic Diseases in Japan)および JIA データベース「CoNinJa」(Children's version of NinJa)のデータを解析した。
（倫理面への配慮）
本研究は侵襲、介入を伴わない観察研究であり、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。NinJa は国立病院機構相模原病院および参加各施設、CoNinJa は東京医科歯科大学および参加各施設の倫理委員会にて承認されている。

3. 各ライフステージ班における活動
1)移行期班
「小児慢性特定疾病児童成人移行期医療支援モデル事業」に小児リウマチを専門的に扱う施設が存在しないため、分野別拠点病院設置のための基礎資料を作成することを目的に、モデル事業実施機関 11 施設へ小児リウマチ疾患の対応につきアンケート実施

2)妊娠出産期班
NinJa の解析に加え、RA 患者の妊孕性、生殖補助医療実施率、妊娠達成率、妊娠転機、疾患活動性などの検討のために新規 RA コホート構築の準備を行った。
（倫理面への配慮）
本研究は侵襲、介入を伴わない観察研究であり、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。国立研究開発法人国立成育医療研究センターの倫理委員会にて承認を受けた。

3)高齢期班
NinJa の解析に加え、①既存の CRANE コホートを使用してデータ解析を行った。②新たな多施設前向きコホート(東京医科歯科大学、東京医科歯科大学関連病院、京都大学、国立病院機構相模原病院)を構築した。
（倫理面への配慮）
本研究は侵襲、介入を伴わない観察研究であり、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。①②に関しては東京医科歯科大学とその関連病院、②に関しては国立病院機構相模原病院でも倫理委員会の承認を得ている。

4)悪性腫瘍班
NinJa のデータを用いて、傾向スコアマッチング法を用いた解析を行った。
（倫理面への配慮）
本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、聖マリアンナ医科大学倫理審査委員会の承認を経て行われた。

C.研究結果
1. 関節リウマチ患者支援ガイド作成に向けたアンケートの作成
看護師、薬剤師、理学療法士/作業療法士などのメディカルスタッフに共通の 26 項目のアンケートを作成した。共通質問 11 項目、移行期に関する質問 4 項目、妊娠期に関する質問 5 項目、高齢期に関する質問 3 項目、悪性腫瘍に関する質問 3 項目、の構成となった(分担研究報告書に資料別添)。2020 年 4 月に、日本リウマチ財団の登録看護師、薬剤師、理学療法士/作業療法士、日本リウマチリハビリテーション研究会に所属する理学療法士/作業療法士に対して送付を予定している。

2.大規模データを用いた診療実態と問題点の把握
1)RA 患者全般
①患者背景の推移と現状：登録患者の高齢化を認め(平均 61.2 歳⇒66.5 歳)(NinJa2002⇒NinJa2018、以下同様)、75 歳以上(後期高齢者)の割合は、10.4%⇒29.8%へと増加した。発症の高齢化も認められ(平均 46.6 歳⇒52.6 歳)、75 歳以上での発症が 1.6%⇒6.5%へと増加した。
②疾患活動性の推移と現状：平均 DAS28-ESR 値は 4.24⇒2.90 へと経年的に低下し、DAS28-ESR 寛解達成者は 10.9%⇒43.8%と増加した。その一方で、中+高疾患活動性を示す患者が 35.6%残存していた。
③Stage/Class/身体機能：Sterinbrocker 分類では、Stage Ⅰの割合が 14.8%⇒28.3%と増加、Stage Ⅳは 41.9%⇒25.3%と低下した。また、Class 1 は 25.1%⇒36.0%と増加したが、Class 3 以上の割合はこの 7～8 年間、18.5%前後で横ばいだった。mHAQ 寛解(≦0.5)の割合も経年的に増加したが、この 3 年間は 75%前後で横ばいだった。
④RA 関連手術、整形外科手術：RA 関連手術(RA 関連手術数/登録患者数)は 8.1%⇒3.2%へと減少、特に人工関節置換術は 4.8%⇒1.5%と大きく減少した。RA 関連手術部位として、足趾(20.1%)、膝(19.9%)、手・手指(15.4%)が多く、手・手指や足趾など小関節手術の比率(小関節手術数/RA 関連手術)は 23.8%⇒

42.9%へと経年的に増加した。また、観血的整復固定術(ORIF)、脊椎手術の増加傾向を認めた。RA 関連手術の初回実施平均年齢は、60.9 歳(NinJa2003)⇒68.3 歳と上昇した。
⑤薬物療法: NSAIDs の使用者は 72.5%⇒29.1%へと低下した。ステロイドは使用者(63.0%⇒34.2%)、平均使用量(PSL 換算)(5.2mg/日⇒4.1mg/日)ともに低下した。しかし、DAS28-ESR 寛解者の 23.5%において、ステロイドが使用されていた。抗リウマチ薬を使用していない患者の割合は 17.4%⇒6.5%と低下、抗リウマチ薬 2 剤併用者が 11.4%⇒35.2%、3 剤以上併用者が 1.3%⇒9.0%と多剤併用者が増加した。年齢別では、30 歳代(30-34 歳で 11.3%)と、75 歳以上の高齢者(75-79 歳で 7.4%、85-89 歳で 15.6%、90 歳以上で 20.4%)で、抗リウマチ薬未使用の割合が多かった。MTX は使用率(32.2%⇒60.6%)、平均使用量(5.3mg/w⇒8.2mg/w)ともに増加したが、いずれも直近 6 年間は横ばいからやや減少傾向であった。生物学的製剤の使用率は 0.3%⇒27.1%と増加したが、この 5 年間は横ばいだった。バイオシミラーの使用率は、インフリキシマブにおいて、0.7%(NinJa2015)⇒20.0%と増加した。JAK 阻害薬の使用率は 0.2%(NinJa2013)⇒2.9%と増加した。
⑥転帰:入院を要した患者は 2011 年以降 15%前後で横ばいだが、入院理由として、RA 自体による入院(原病コントロール、手術)は減少し、感染症、骨粗鬆症、悪性腫瘍による入院が増加した。65 歳以上の入院理由をみると、加齢とともに、感染症、骨粗鬆症による比率が増加していた。平均死亡時年齢は 70.6 歳(NinJa2002-2004)⇒77.1 歳と経年的に改善していた。死因は、感染症(27.4%)>悪性腫瘍(22.6%)>呼吸器疾患(13.7%)>心血管イベント(6.8%)の順であった。
⑦就労:最新の国勢調査が平成 27 年(2015 年)度のため、NinJa2015 における女性の労働力率(労働力人口/人口)を算出した。国勢調査と NinJa2015 の労働力率を比較すると、女性では、35 歳未満では両者はほぼ同等であったが、35 歳以上の全年齢層で、RA の労働力率は国勢調査の結果を下回った。男性では、RA 患者の労働力率は全年齢層で国勢調査の結果を下回った。NinJa2018 では、NinJa2015 と比較し、女性のほぼ全年齢層において労働力率の向上を認めた。

2)移行期
JIA レジストリ「CoNinJa」と RA レジストリ「NinJa」の 2016 年度のデータを用い、16-30 歳の移行期/成人期少・多関節炎 JIA 患者(179 例)と若年 RA 患者(152 例)における疾患活動性、治療内容を比較した。その結果、若年 RA 患者に比べ、移行期/成人期少・多関節炎 JIA 患者では疾患活動性が有意に低く(DAS28ESR: 1.36[0.77-2.00] vs 2.01[1.46-2.83], p<0.0001)、寛解率も高かった(Boolean 寛解 69.3% vs 44.1%, p<0.0001)。両者の NSAID 使用率、ステロイド使用率に差はないものの、JIA 患者ではメトトレキサート使用率(45.5% vs 54.5%, p=0.0003)は有意に低く、生物学的製剤使用率(63.1% vs 25.7%, p<0.0001)は有意に高かった。JIA 患者において、JIA に未承認の csDMARD 使用者が 14.0%、未承認生物学的製剤の使用者が 21.2%(生物学的製剤使用者中の 33.3%)認められた。

3)妊娠出産期
NinJa2018 において、50 歳未満女性 1533 人(9.9%)のうち妊娠関連の質問項目への回答者は 902 人(58.8%)であった。1 年間での出産者 15 人、流産 2 人、任意の調査日において、妊娠中 16 人、授乳中 9 人であった。出産時の年齢は、30 歳未満 0 人(/69 人)、30-34 歳 7 人(/92 人)、35-39 歳 4 人(/144 人)、40-44 歳 3 人(/261 人)、45-49 歳 1 人(/336 人)であった。出生数は、同年度人口動態統計を基に算出した期待出生数の 73.1%[95%CI:36.1-110.0]であった。また、挙児希望の質問への回答者は 743 人(48.5%)であり、「挙児希望あり」は 12.8%(95 人)であった。年齢別の検討では、30 歳未満 15.1%(8/53 人)、30-34 歳 31.0%(22/71 人)、35-39 歳 24.1%(27/112 人)、40-44 歳 14.0%(30/185 人)、45-49 歳 2.7%(8/284 人)であった。挙児希望あり(なし)患者に対する治療は、ステロイド使用 32.6% (25.5%, p=0.143)、抗リウマチ剤使用 86.3%(95.7%, p<0.001)でありメトトレキサートは 24.2%(73.3%, p<0.001)、生物学的製剤は 45.3%(34.0%, p<0.05)が使用されていた。挙児希望あり患者の疾患活動性(CDAI)(中央値[4 分位]は 5.1[1.7,10.2]で、希望なし患者の 3.7 [1.4,7.8]に比べ有意に高かった(p<0.05)。

4)高齢期
上記 1)を参照。若年者に比べ、高齢者では疾患活動性が高く、寛解達成率は低かった。骨破壊の進行した患者の割合が増え、身体機能もより低下していた。NSAID 利用率は若年者と同等だったが、ステロイド使用率は加齢と共に増加した。抗リウマチ薬非使用者の割合が増加し、抗リウマチ薬の併用率も低下した。加齢と共に MTX の使用率および平均使用量は減少、生物学的製剤の使用率も低下し、TNF 阻害薬の使用割合は低下した。年齢とともに入院率は増加したが、感染症、骨粗鬆症関連による入院が増加した。

5)悪性腫瘍

がん統計データ(国立がん研究センター)を基に標準化罹患率(Standardized Incidence Rate: SIR)を算出した。NinJa2018 における RA 患者の全悪性腫瘍 SIR は 1.13 [95%CI; 0.98, 1.28]であり、これまで通り、95%CI の下限は 1 を超えることなく、一般人口と同等の発生率であった。しかし、悪性リンパ腫の SIR は 4.53 [3.01, 6.06]であり、経年的に SIR は 4 前後で推移していた。

3. 各ライフステージ班における活動

1)移行期班

「小児慢性特定疾病児童成人移行期医療支援モデル事業」11 施設へ、小児リウマチ疾患の対応につきアンケート実施を行う予定で進めていたが、このモデルは試験的な位置づけとして一時的に設置されたものであることが種々の調査で判明した。このためアンケートの対象を、自治体ごとに設置された「移行期医療を総合的に支援する機能（移行期医療支援センター)」に切り替えたが、難病診療連携拠点病院に相当する移行期医療支援センターが設置された自治体は、現段階（2020 年 3 月時点）では 3 自治体に過ぎないことが明らかになった。

2)妊娠出産期班

NinJa データベースにて検討が困難である RA 患者の妊孕性、生殖補助医療実施率、妊娠達成率、妊娠転機、疾患活動性などの検討のために新規 RA コホート構築の準備を行った。

3)高齢期班

NinJa2017(15185 人)において、SDAI で低疾患活動性を達成した患者が 8760 例、寛解が 4159 例。低疾患活動性あるいは寛解を達成した患者の中で、stage I 2718 例, stage II 2314 例, stage III/IV 3408 例が同定された。関節破壊進行のない Stage I の 55-64 歳、前期高齢者、後期高齢者の治療内容を比較すると高齢集団ほど GCs の使用頻度が高く、後期高齢者の GCs 使用群は疾患活動性が改善していても身体機能が低下していた。

また、新たな多施設前向きコホートを構築し、2020 年から患者登録を開始した。

4)悪性腫瘍班

・腫瘍別 SIR：NinJa2012-2018 のデータをもとに腫瘍別の SIR を算出したところ、悪性リンパ腫の SIR は 4.29[3.66-4.91]と高く、肺癌も 1.20[1.01-1.37]と高い傾向にあった。

・新規腫瘍発生患者の特徴：NinJa2018 において、新規腫瘍発生群は非発生群に比し、男性の割合がやや高く、年齢および発症年齢、疾患活動性も高かった。ステロイド使用量は多い一方で、メトトレキサート使用量は少なかった。生物学的製剤使用者の割合も低い傾向にあった。

・傾向スコアマッチング法を用いた解析：NinJa2018 において、新規腫瘍発生群と非発生群の臨床像を、年齢および喫煙、性別、発症年齢、罹患年数、BMI についてマッチングさせ比較を行った。腫瘍発生群と非発生群の間に疾患活動性に有意な差を認めなかったが、発生群ではステロイド使用量が多い一方でメトトレキサート量は少なかった。

D. 考察

本年度は、①RA 患者の診療実態および問題点の把握、②患者支援の現状とアンメットニーズ把握のためのメディカルスタッフ向けアンケート作成、③各ライフステージにおける課題の検討を行った。以上の結果について、以下のように考察する。

1) RA 患者の高齢化、発症の高齢化が明らかとなった。高齢者は、加齢を背景に積極的な抗リウマチ薬治療を行えず、ステロイドへの依存度が増加、結果として、感染症や骨粗鬆症による脆弱性骨折の増加を来している可能性が示唆された。今後、高齢 RA 患者に対する治療指針の確立が望まれるが、併せて、骨粗鬆症対策の強化、転倒予防のための筋力増強、リハビリテーションの充実、生活環境の整備などの支援が必要と考えられた。

2) 妊娠可能女性患者において、挙児希望者が 40 歳代でも 8%程度いたことから、プレコンセプションケアが必要な対象年齢を広く意識しなければならないことが明らかとなった。また、挙児希望者では、希望なし患者に比べ、疾患活動性が高かった。疾患活動性は妊孕性にも影響を及ぼしうることから、挙児希望者に対する RA 治療指針の確立が期待される。

3) 若年 RA 患者と移行期/成人期少・多関節炎 JIA 患者を比較した結果、後者の方が寛解率は有意に高かったが、その理由として、JIA 患者では生物学的製剤の使用率が有意に高いことが考えられた。JIA 患者では、助成制度により成人へ移行しても生物学的製剤の継続がしやすい環境が整っている反面、助成制度のない若年 RA 患者では、経済的な理由から生物学的製剤の導入、継続が難しい状況があり、結果として、疾患活動性の差が生じている可能性も考えられる。疾患の性質上、若年期の疾患活動性の制御は

その後の長期予後に大きく影響するため、若年 RA 患者に対する助成についても検討されるべきではないかと考えられた。

4) RA 患者における悪性腫瘍の SIR は 1 で推移したが、今後、患者の高齢化進行とともに、悪性腫瘍の既往、合併 RA 患者の増加が予想される。新規腫瘍発生患者において、ステロイド使用率が多い一方でMTX使用率が少なく、標準的な治療が行えていないことが明らかとなった。今後、このような患者に対して、従来の治療推奨と異なる治療の手引きが必要であることを支持する結果と考える。

5) アンケート作成作業を通して、RA 患者からメディカルスタッフに多くの相談をしていることが把握できた。また、メディカルスタッフは、専門外の他職種に関する質問などにも対応を迫られていることが明らかとなった。今後、予定している患者支援ガイド作成にあたり、職種に関わらず基本的な内容を網羅的に掲載すべきことが明らかとなった。

E. 結論

本年度の研究活動を通して、様々なライフステージにおける RA 診療の実態と問題点が明らかとなった。ライフステージに応じた治療指針の策定や患者支援の充実が求められているが、本研究の結果はそれらに対して有用な情報を提供しうると考えられる。次年度、メディカルスタッフに対するアンケートを実施し、さらに患者支援の実状とアンメットニーズを把握し、メディカルスタッフ向けの RA 患者支援ガイドの作成を進めていく。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

別紙・刊行物一覧表のとおり

2. 学会発表

各分担研究報告書参照

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし