

中年期から後期高齢期の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

研究分担者 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

研究要旨

関節リウマチ(RA)は免疫異常を背景に、関節滑膜組織の増殖による関節破壊をもたらす疾患であり、患者の quality of life (QOL)に多大な影響を与える。近年、メトトレキサート(MTX)と分子標的薬を中心とした治療戦略が確立し、発症年齢の高齢化、RAの治療成績向上と生命予後の改善に伴い、RA患者が高齢化している。そこで、前期から後期高齢期で発症した関節リウマチの寛解達成あるいは低疾患活動性を達成するための治療戦略、中年期以降に発症した患者の長期的な予後と、健康寿命延長を可能とする治療戦略を検討する必要がある。そこで我々は既存のコホートと新たに開始する前向きコホート研究により、中年期から前期高齢期、後期高齢期への移行期における治療の現状を明らかにし、高齢期のRA治療戦略の確立を目指す。

A. 研究目的

1. 既存コホートのNational Database of Rheumatic Diseases in Japan (NinJa) データベースを使用して、中年期、前期高齢期、後期高齢期患者の、MTXで代表される経口抗リウマチ薬(csDMARDs)、副腎皮質ステロイド(GCs)、分子標的薬の治療の現状と身体機能低下に関連する因子の差異を検討する。
2. 既存の前向き高齢RAコホート(CRANEコホート)を使用して、高齢早期関節リウマチに対する寛解あるいは低疾患活動性を目標とした治療の現状と問題点を明らかにする。
3. csDMARDs、分子標的薬、GCsで低疾患活動性を維持している患者において、中年期から前期高齢期、後期高齢期にかけての患者の合併症と身体機能、生活機能、認知機能をアンケート調査で明らかにし、ダメージの蓄積とフレイルの進行に関連する因子を明らかにする。

B. 研究方法

1. NinJaデータベースを使用した解析
2017年度の固定した約15000人の臨床データを使用して、55-64歳、65-74歳（前期高齢者）、75-84歳（後期高齢者）の疾患活動性、身体機能、治療内容に関するデータを解析する。
2. CRANEコホートを使用したデータ解析
2008年から2015年に治療が開始された高齢発症RA200名の3年間の治療成績に関する臨床データを使用して、早期高齢RAに対する標準治療(低疾患活動性を目標とした治療)の有効性と安全性を評価する。
3. 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2019年度立ち上げて2020年から患者登録を開始、2021年にベースラインデータと1年後のデータの解析を行う。対象は50歳以上で治療により低疾患活動性あるいは寛解を達成している患者に対して、医師診察による疾患活動性評価に加えて、投薬内容に関する調査と、患者アンケート調査で合併症、身体機能、生活機能、認知機能に関する調査を行う。

(倫理面への配慮)

既存のコホート研究(NinJa, CRANE)については倫理申請を終えている。2019年から開始している多施設共同研究においても、すでに東京医科歯科大学とその関連病院、国立病院機構相模原病院の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1. NinJaデータベースを使用した解析
NinJaデータベースに登録された15185人中、SDAIで低疾患活動性(LDA)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。今後身体機能低下に関連する因子を検討する。
2. CRANEコホートを使用したデータ解析
MTXと分子標的薬を中心とした低疾患活動性を目標とした治療で1年後に疾患活動性と身体機能が改善すること、低疾患活動性を達成しないと関節破壊が

進行することを報告している。3年間の治療成績について2018年度の米国リウマチ学会で報告し、3年後も身体機能が継続して改善する一方で、感染症、心血管イベント、骨折などの合併症の発現が身体機能に影響することを示した。現在、有害事象に関連する因子の検討、後期高齢者と前期高齢者の治療成績の比較、MTXの治療成績について解析をすすめている。

3. 患者アンケート調査で合併症、身体機能、生活機能、認知機能に関する調査に関して、東京医科歯科大学と国立病院機構相模原病院で患者登録を開始した。今後他の共同研究施設でも患者登録を開始する。

D. 考察

本研究では計画1で疾患活動性がコントロールされているRAの身体機能低下に関連する因子を検討することで、MTX、分子標的薬、GCs使用と身体機能の関連が、中年期から前期高齢期、後期高齢期へと変化していくのかを明らかにできると考えられる。そのことで、年齢に応じた治療内容の変更についての提言が可能になることが期待される。計画2では、早期の高疾患活動性高齢RAに対してMTXと分子標的薬を中心とした治療を安全に行うための提言が可能になると考えられる。研究計画3では、MTX、分子標的薬、GCsで低疾患活動性あるいは寛解を維持している患者の合併症と認知、生活、身体機能の悪化、ダメージの蓄積と健康寿命の実態が明らかとなる。このことで、RAの疾患活動性をコントロールに加えて、達成すべき治療目標が明らかになると期待される。

E. 結論

我々の研究により、医学的、科学的根拠をもとに、中年期から前期高齢期、後期高齢期の患者の治療戦略と健康寿命を延長するための治療戦略を確立できることが期待される。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

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