

## 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 非常勤講師  
橋本 求 京都大学医学部附属病院リウマチセンター 特定講師

### 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、65歳以上が9387名、5227名が65-74歳、3460名が75-84歳であった。コントロールとして55-64歳の患者を抽出し、SDAIによる疾患活動性評価が行われている55-84歳の11849名を解析対象とした。SDAI低疾患活動性(LDA)は3,466名(31.4%)、SDAI寛解が3021名(27.4%)で達成されていた。SDAI LDAあるいは寛解達成者6487名中stageI+IIが3708名であった。関節破壊進行に伴う身体機能低下の影響を少なくするため、stageI+IIの3708名を対象に、ライフステージ

による臨床像の違いにつき検討した。

中年期(55-64歳)、前期高齢期(65-74歳)、後期高齢期(75-84歳)の治療内容を比較すると、抗CCP抗体陽性率は加齢とともに低下、身体機能の指標であるHAQ-DIは加齢とともに増加、EQ-5Dの低下を認めた。高齢集団ほどMTXの使用頻度が低くGCsの使用頻度が多く、後期高齢者では半数がMTXを内服していなかった。GCsは後期高齢者で32.6%が使用していた。生物学的製剤は後期高齢者の16.6%で使用され、ライフステージによる頻度の違いは認めなかった。入院を要する新規合併症、入院を要する新規感染症の頻度は加齢とともに増加した。

身体機能低下例(HAQ-DI>0.5)と身体機能正常例(HAQ-DI≤0.5)の臨床像をライフステージごとに比較すると、どのライフステージにおいても、身体機能低下例の方が疾患活動性が高かった。一方で、身体機能低下例での使用薬剤については、MTXの使用頻度が後期高齢者で低く、GCsの使用頻度は前期高齢者と後期高齢者で多かった。入院を要する新規合併症、入院を要する新規感染症の頻度も、前期高齢者と後期高齢者で身体機能低下例に多かった。中年期では身体機能低下と使用薬剤、入院を要する新規合併症、入院を要する新規感染症に関連を認めなかった。

後期高齢者を対象に身体機能低下に関連する因子を多変量解析で検討すると、加齢とSDAIの上昇に加えて、GCs使用が身体機能低下に関連した。入院を要する新規合併症と生物学的製剤の使用は有意差をみとめなかった。そこで、GCsの使用と身体機能低下の関連がライフステージにより異なるかを検討するため、3つのライフステージの患者をGCs使用有無で6群にわけて、中年期でGCsを使用していない患者に対する5つの群のオッズ比を多変量解析で検討すると、疾患活動性や使用薬剤、入院を要する新規合併症とは独立して、GCsと身体機能低下の関連は、高齢集団ほど強く関連した(表1)。

## 2. CRANEコホートを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。今年度は3年間の治療成績についてまとめた。高齢発症のMTXタイプの早期RAに対する、低疾患活動性を目標としたT2Tの3年の治療成績では、脱落例をNon responder imputationで処理して、SDAI低疾患活動性を1年後68%、2年後73%、3年後75%が達成し、SDAI寛解を1年後35.5%、2年後47%、3年後50%が達成した。HAQ0.5以下も3年の観察期間中60-65%が達成した。

関節破壊進行例も1年目は29%認めたが2年以降は5%以下に抑制された。T2Tを3年間実践できた患者ではSDAI寛解を約60%達成し、1度でも実施しなかった患者と比べて治療成績がよかった(表2)。重篤有害事象(入院を要する感染症、間質性肺疾患などRA肺病変の悪化、悪性腫瘍、心血管イベント、骨折)との関連因子が解析され、生物学的製剤やMTX使用よりも、既存の肺疾患、悪性腫瘍の既往、疾患活動性コントロール不良が関連した。GCsの使用はMTXや生物学的製剤よりも重篤有害事象に関連する傾向はあるも、疾患活動性で調整すると有意差がなくなった。

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、現時点で332名が登録された。今後京都大学、国立長寿のコホートのデータの二次利用も検討している。

## D. 考察

本研究ではNinJaデータベースを使用して、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、前期高齢者と後期高齢者においても、SDAIが低いほど正常身体機能に関連することを示し、どのライフステージにおいても寛解達成が理想的治療目標であることを示唆した。一方でGCs継続による身体機能に関する負の側面は、中年期より前期高齢期、後期高齢期でより影響が大きくなると考えられ、ライフステージに応じた治療戦略の策定が重要であることが示唆された。

前向きにT2Tを実践した観察研究では、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でT2Tを実践し疾患活動性をコントロールすることが高齢者においても重要であることを示す一方で、慢性肺疾患あるいは悪性腫瘍既往を有する高齢者の治療戦略を検討する必要があることが示された。

現在患者登録中のコホートからは、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を明らかにする。

## 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

1. Sugihara T, Ishizaki T, Onoguchi W, Baba H, Matsumoto T, Iga S, Kubo K, Kamiya M, Hirano F, Hosoya T, Miyasaka N, Harigai M. Effectiveness and safety of treat-to-target strategy in elderly-onset rheumatoid arthritis: a 3-year prospective observational study. Rheumatology (Oxford). 2021 Jan 7; keaa922. doi: 10.1093/rheumatology/keaa922. Online ahead of print.

### 2. 学会発表

1. 小宮 陽仁, 杉原 毅彦, 平野 史生, 神谷 麻理, 松本 拓実, 佐々木 広和, 山本 晃央, 細矢 匡, 岩井 秀之, 保田 晋助, 森 雅亮, 當間 重人, 松井 利浩. 低疾患活動性を達成した関節リウマチ患者の身体機能低下関連因子の年齢による変化. 第 48 回日本臨床免疫学会総会. 2020 年 10 月 16 日. WEB 開催.

## 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

表1 年齢と副腎皮質ステロイドが身体機能に及ぼす影響

	Odds ratio	95% CI		p value
55-64 歳/ステロイド未使用 (reference)	-	-	-	-
65-74 歳/ステロイド未使用	1.49	1.23	1.81	<0.001
75-84 歳/ステロイド未使用	2.70	2.19	3.33	<0.001
55-64 歳/ステロイド使用	1.70	1.29	2.24	<0.001
65-74 歳/ステロイド使用	2.57	2.06	3.20	<0.001
75-84 歳/ステロイド使用	5.02	3.97	6.35	<0.001

調整因子：疾患活動性，非ステロイド系消炎鎮痛薬，メトトレキサート，生物学的製剤，入院を要する合併症

表2 T2Tを3年間実践できた患者と1度でも実施できなかった患者の治療成績

	Adhering to T2T (n=128)	Non-adhering to T2T (n=69)	P
低疾患活動性 (52週)， %	84.4	37.7	<0.001
低疾患活動性(104週)， %	84.4	52.2	<0.001
低疾患活動性(156週)， %	84.4	58.0	<0.001
寛解 (52週)， %	50.0	8.7	<0.001
寛解 (104週)， %	59.4	23.2	<0.001
寛解 (156週)， %	57.8	34.8	0.002
身体機能正常(156週)， %	70.3	43.5	<0.001
有意な関節破壊進行(0-52週)， %	21.5 (26/121)	46.0 (29/63)	0.001
有意な関節破壊進行(52-104週)， %	1.8 (2/111)	10.0 (5/50)	0.03
観察期間中の重篤有害事象， %	27.3	37.7	0.134
脱落， %	14.1	27.5	0.021