

## 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 聖マリアンナ医科大学医学部 准教授  
橋本 求 大阪市立大学膠原病内科 教授

### 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RA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、メトトレキサート(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結果を昨年度報告した。今年度はその結果をまとめ、現在論文投稿中である。
2. CRANEコホートを使用したデータ解析  
昨年度までに報告した結果を論文化し、本年度アクセプトされた。
3. 新たな多施設前向きコホートの解析  
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。今年度ベースラインデータを使用して、Comorbidity damage indexについて、既存のRheumatic Disease Comorbidity Index (RDCI)との比較を行った。表1に両者の項目を示す。Comorbidity damage indexの方がRDCIよりもより広範囲に合併症の情報を集めている。また、一つ一つの項目について重症度を念頭に置いたスコアを設定している点がRDCIと異なる。表2に患者背景を示す。中年期から前期高齢期、後期高齢期と進むにつれて、平均体重が減少し、罹病期間が長くなり、ステージ3/4の進行期の患者の頻度が増加し、腎機能の低下を認めた。薬剤に関しては生物学的製剤(bDMARDs)やGCsの使用頻度は変わらないが、MTXの使用頻度が加齢とともに低下した。Comorbidity damage index、RDCI、HAQ-DIは、中年期から前期高齢期、後期高齢期と加齢とともにスコアが増加した(表3)。認知機能、生活機能、身体機能の代用マーカーであるDASC8では、要介護に当たるステージ3の頻度が後期高齢者で増加した(表3)。

横断的に身体機能低下(HAQ-DI>0.5と定義)と合併症スコアとの関連を検討した。HAQ-DI>0.5の方がRDCI、Comorbidity damage indexとも有意に高かった(表4)。Comorbidity damage index及び各項目の身体機能との関連をロジスティック解析により検討した。既知の身体機能低下に関連する因子を調整因子に含めて、年齢、罹病期間、Stage III/IV、SDAI、2年以上のGCs使用 NSAIDs有無 MTX有無 bDMARDs有無で調整したときのオッズ比を表5に示す。合併症はRDCIで評価しても、Comorbidity damage indexで評価しても、疾患活動性や年齢、関節破壊の進行の程度とは独立して、身体機能低下と関連していることが示された。Comorbidity damage indexの各項目に関して評価すると、骨関節疾患の合併と抑うつが、特に身体機能低下と関連しやすいたことが示された。

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行い、縦断的にComorbidity damage indexの推移を5年観察する。

#### 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、後期高齢期に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。

今年度行った解析では、合併症を網羅的に評価し定量化することで、RA患者の身体機能を改善させるという観点から合併症の管理も重要であることが明らかとなった。ベースラインのデータの解析においては、身体機能の低下に骨粗鬆症と抑うつが大きく影響することが明らかとなった。今後縦断的な解析を行い、合併症の蓄積による合併症によるダメージの蓄積を防ぐためにどのような治療を行う必要があるのか明らかにしていきたい。

#### 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 Sep 1; 60(9): 4252-4261.

2) Sugihara T. Treatment strategies for elderly-onset rheumatoid arthritis in the new era. *Mod Rheumatol*.

2021, <https://doi.org/10.1093/mr/roab087>.

3) 杉原毅彦 高齢関節リウマチ患者の薬物療法 診断と治療 109(12) 1699-1702 2021年.

4) 杉原毅彦. 【関節リウマチの診療 update-最新の診断と治療-】治療戦略の新展開 高齢者の関節リウマチ日本臨床 79(9) 1339-1343 2021年.

5) 杉原毅彦. 高齢発症関節リウマチの疫学と診療 リウマチ科 65(5) 578-583 2021年.

## 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.

## 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. Comorbidity damage index とRDCIの評価方法の違い

Comorbidity damage index (range 0-52)	RDCI (range 0-9)
動脈硬化 (0-3)	糖尿病(0-1)
心血管病変(0-7)	心血管病変、脳血管障害、高血圧 (0-2)
呼吸器病変(0-5)	呼吸器病変 (0 or 2)
感染症(0-6)	
骨関節疾患(0-5)	骨折(0-1)
悪性腫瘍(0-6)	悪性腫瘍(0-1)
腎疾患 (0-3)	
神経病変(0-3)	
消化管病変(0-4)	消化管潰瘍(0-1)
RA 以外の自己免疫性疾患(0-4)	
抑うつ (PHQ-2, 0-6)	抑うつ (0-1)

表2. 患者背景

	50-64歳 n=77	65-74歳 n=114	75-84歳 n=140	p
年齢, mean(SD)	58.1(4.4)	69.8(2.8)	80.1(3.9)	<0.001
女性, %	83.1	81.6	89.3	0.192
体重	57.4(14.0)	54.1(10.8)	49.4(9.1)	<0.001
罹病期間, 年	14.9(10.1)	18.1(11.6)	19.2(13.7)	0.026
Stage III/IV, %	40.3	49.1	55.7	0.091
抗CCP抗体, %	81.8	85.6	86.3	
SDAI	4.47	3.91	5.20	0.015
mean(95%CI)	(3.41-5.54)	(3.25-4.58)	(4.51-5.90)	
eGFR	73.4(13.9)	63.8(16.8)	59.4(13.7)	<0.001
分子標的薬, %	58.4	57.0	50.0	0.384
GC併用, %	42.9	35.1	47.1	0.151
疾患活動性コントロールのためGC使用, %	37.7	34.2	45.0	0.201
2年以上のGC併用, %	31.2	30.7	41.4	0.140
MTX	74.0	56.1	46.4	<0.001
ビスフォスフォネート製剤	22.1	18.6	25.9	0.382

表3. 年齢とともに合併症スコアはComorbidity damage index, RDCIともに増加する

	50-64歳 n=77	65-74歳 n=114	75-84歳 n=140	p
Comorbidity damage index	2.25 (1.82-2.67)	3.61 (3.17-4.06)	4.72 (4.30-5.14)	<0.001
RDCI	1.03 (0.74-1.31)	1.82 (1.54-2.11)	2.34 (2.07-2.61)	<0.001
HAQ-DI	0.48 (0.35-0.60)	0.52 (0.39-0.64)	0.97 (0.82-1.12)	<0.001
HAQ >0.5	32.5	32.5	53.6	0.001
DASC8 II, III %	6.5	22.8	50.7	<0.001
DASC8 III %	0.0	1.8	16.4	<0.001

表4. 身体機能低下例のほうが合併症スコアComorbidity damage index, RDCIが高い

	HAQ≤0.5 (n=194)	HAQ>0.5 (n=137)	p
RDCI	1.43 (1.35)	2.46 (1.72)	<0.001
Comorbidity damage index	3.02 (2.24)	4.82 (2.54)	<0.001
動脈硬化 (0-3)	0.33 (0.54)	0.40 (0.55)	
心血管病変 (0-7)	0.08 (0.49)	0.13 (0.55)	
呼吸器病変 (0-5)	0.20 (0.48)	0.42 (0.70)	
感染症 (0-6)	0.37 (0.52)	0.57 (0.67)	
骨関節疾患 (0-5)	0.86 (0.96)	1.69 (1.08)	
悪性腫瘍 (0-6)	0.18 (0.60)	0.32 (0.78)	
腎疾患	0.39 (0.53)	0.42 (0.53)	
脳血管病変	0.05 (0.21)	0.13 (0.34)	
消化管病変	0.16 (0.38)	0.20 (0.40)	
RA以外の自己免疫性疾患	0.08 (0.35)	0.09 (0.40)	
抑うつ	0.56 (0.98)	0.64 (1.08)	
DASC8 category II/III, %	7.2	64.2	<0.001
抑うつスコアPHQ-2 ≥3	1.5	9.5	0.001
CRP	0.23 (0.43)	0.44 (0.71)	

表5. 身体機能低下関連因子

	Multivariable	p
RDCI	1.44 (1.16-1.78)	0.001
Comorbidity damage index	1.22 (1.07-1.40)	0.003
呼吸器病変(0-5)	1.38 (0.81-2.35)	0.240
感染症(0-6)	1.20 (0.74-1.93)	0.465
骨関節疾患(0-5)	1.75 (1.31-2.33)	<0.001
悪性腫瘍(0-6)	1.02 (0.67-1.53)	0.943
脳血管病変	2.19 (0.81-5.93)	0.123
抑うつ	1.49 (1.12-1.99)	0.007

年齢 罹病期間、Stage III/IV SDAI 2年以上のGCs使用 NSAIDs有無 MTX有無  
bDMARDs有無で調整