

別添 4

Ⅲ. 分担研究報告

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
関節リウマチ診療ガイドラインの改訂による医療水準の向上に関する研究班
令和4年度 分担研究報告書

関節リウマチ診療ガイドラインの改訂による医療水準の向上に関する研究班

高齢RAにおける治療に関するエビデンスの収集・解析計画

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
小嶋雅代 名古屋市立大学医学研究科 特任教授
田中榮一 東京女子医科大学・医学部 准教授

研究要旨 日本リウマチ学会の関節リウマチ診療ガイドライン2020における高齢者に対する推奨に関して、新たにsystematic reviewを行い、また本邦の既存コホートの解析から高齢発症RAの治療の実態と治療成績を検討した。いずれも、2020年のガイドラインをサポートする結果であり、今回の診療ガイドライン改訂に活用する。

A. 研究目的

日本リウマチ学会(JCR)の関節リウマチ(RA)診療ガイドライン2020では、高齢者に対するMTXの使用、生物学的製剤/JAK阻害薬の使用、短期間の副腎皮質ステロイドに対する使用に関する3つの推奨を提示した。今回の診療ガイドライン改訂にあたり、高齢者に関する新たなエビデンスを検証する。

B. 研究方法

2つのアプローチで高齢者のエビデンスを検証した。1つめは、2020年診療ガイドライン作成時に根拠となったsystematic review(SR)で検討したclinical question(表1)についてのアップデート、2つめはAMED小嶋班(課題名:高齢発症関節リウマチ患者の健康寿命延伸を目指した治療戦略の確立)の本邦の既存コホートの解析班より示されるエビデンスの活用である。

2020年診療ガイドライン作成時のSRの対象論文は2019年6月以降であったことから、今回は2019年7月から2022年12月のランダム化比較試験、多施設の大規模レジストリ研究、前向きコホートの観察研究を対象とした。PubMed、The Cochrane

library、医中誌で報告された論文について系統的レビューを行なった。検索式については2020年診療ガイドライン作成時と同じ検索式を使用した。本CQにおける重要なアウトカムとして、複合指標のDAS28, SDAI, 身体機能指標であるHAQ-DI, 関節破壊指標である修正総Sharpスコア(m-TSS)、および重篤な副作用、重篤な感染症、有害使用による薬剤の中止を取り上げた。

2つめのアプローチとして、AMED小嶋班と連動して、図1に示す本邦を代表する既存コホートにおける高齢発症RAに関するデータを活用し、診療ガイドラインにおいて別章で作成するnarrativeな記述に活用することとした。

(倫理面への配慮)

本研究で検討した既存のコホートは、すべて各施設で倫理審査委員会からの承認を受けている。

C. 研究結果

図2にSRでの文献検索の結果を示す。PubMed 325, Cochrane 43, Japan Centra Revuo Medicina 47が、該当論文として抽出された。42論文が二重に抽出

されており、373論文からタイトルでCQと無関係の文献を除外後、abstractを確認し、図1に示す理由により55論文にしぼり、表1に示すCQに合致する論文で、方法に示した本CQにおける重要なアウトカムを評価している15論文を抽出した。CQ1とCQ3に関しては該当する文献はなかった。

CQ2-1に関しては6つあり、エタネルセプトのRCTに関するサブ解析が1つ、TCZに関してレジストリデータ1つと小規模な前向き単施設コホート研究が1つ、アバタセプトに関する前向き多施設コホート研究が1つ、ゴリムマブの点滴製剤について1つ、生物学的製剤についてのレジストリ研究が1つあり、いずれも高齢者と若年者で治療成績に差を認めないという結果であった。ここに示される研究の一部は、両群の背景が異なることから実測値で無く、統計モデルを使用して2群比較をしているため、統合解析は行わなかった。

CQ2-2に関しては、生物学的製剤投与中の重篤感染症の頻度を評価したレジストリ研究が4つあり、JAK阻害薬の複数のRCTをプールしたpost-hoc解析が1つあり、いずれも若年者より高齢者の方が重篤感染症の頻度が高かった。2020年JCRガイドラインでのSRで採用した論文を含めた統合解析を今後検討する。

CQ4については新たに1つのRCTを抽出した。本研究はグルココルチコイド(GC)とプラセボを比較しており、Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2.0)を使用してバイアスを評価するといずれもlow riskとなった。しかしながら、両アームともGCに併用する抗リウマチ薬は主治医の裁量で決定されていることから無視できないバイアスの存在が有り、EULARの2022 updateにおけるSRの結果と同様に、バイアスはハイリスクと評価した。今後各アウトカムの評価とエビデンスの確実性を検討する。

Additional information 1については高齢発症RAに対するT2Tを実施した前向きコホートと、高齢発症と若年発症を比較した論文を抽出した。T2Tを実

施できたほうがT2Tを実施できなかった場合より治療成績がよいこと、高齢発症と若年発症の寛解達成率に差が無いことが示されていた。Additional information 2は該当論文がなかった。

AMED小嶋班と連動した既存コホートの解析では、本邦の高齢発症(60歳あるいは65歳以上)RAの3つのコホート(CRANE, NICER-J, KURAMA)で、70-80%でMTXが開始され、その後生物学的製剤を併用することで寛解を約60%で達成できることが示された。CRANEコホートの解析からは、75歳以上の高齢発症RAは寛解を達成しにくいこと、高齢発症RAはDifficult-to-treat RAの定義を満たす頻度は少ないが75歳以上で寛解達成頻度が低下すること、75歳以上は重篤有害事象が多いこと、ただし重篤有害事象に関連するのは年齢よりも肺疾患の合併や悪性腫瘍の既往、疾患活動性が高いことであった。IORRAにおいては高齢発症の方が若年発症よりも重篤有害事象が多いこと、TBCRにおいても疾患活動性が高いことが有害事象による生物学的製剤の中止と関連した。

高齢発症RAの治療実態をIORRAとNinJaで検討すると、発症年齢75歳以上ではMTX使用頻度が少ない、TNF阻害薬の使用頻度が低下、Non-TNFの使用頻度は変化しないが、アバタセプトの相対的な使用頻度が増加、GCの使用頻度が増加することが明らかとなった。寛解を達成してもMTXと生物学的製剤の使用頻度が低く、ステロイド併用頻度が発症年齢75歳以上の高齢者で高いことが示された。CRANEコホートにおいてGCの併用とHAQ-DI(身体機能指標)との関連を検討すると、GCの6ヶ月以上の使用はHAQ-DIの増加と関連していることが示された。

D. 考察

今回、2019年7月以降の文献について新たなSRを行ったが、高齢者に関する新たなランダム化比較試験は少なく、今回のSRも観察研究を主体としたvery lowのエビデンスが主体である。いずれも2020RA診療ガイドライン作成時のSRの結果をサポ

ートする結果となった。既存コホートの解析においても 2020RA 診療ガイドラインの治療アルゴリズムをサポートする結果が得られている。

E. 結論

次回の診療ガイドライン改訂で、高齢者に関する推奨をサポートする結果を得ることができた。

班員外協力者：松井利浩 リウマチ性疾患研究部
部長

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

4. 論文発表

・Sugihara T, Kawahito Y, Morinobu A, Kaneko Y, Seto Y, Kojima T, Ito, Kohno M, Nakayama T, Sobue Y, Nishida K, Matsushita I, Murashima A, Mori M, Tanaka E, Hirata S, Kishimoto M, Yamanaka H, Kojima M, Harigai M: Systematic review for the treatment of older rheumatoid arthritis patients informing the 2020 update of the Japan college of rheumatology clinical practice guidelines for the management of rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology*. 2022; 32, 313-322.

・Sugihara T: Treatment strategies for elderly-onset rheumatoid arthritis in the new era. *Modern Rheumatology*. 2022; 32, 493-499.

5. 学会発表

・杉原毅彦 RA 治療の現状と課題—我が国のコホート研究からみえること—第 66 回日本リウマチ学会総会・学術集会シンポジウム, 2022 年 4 月.

H. 知的財産権の出願・登録

なし

表1 SRで検討したCQ

CQ1-1	Are bDMARDs or JAK inhibitors with or without csDMARDs more effective than placebo with or without csDMARDs for treating RA in older adults?
CQ1-2	Is the frequency of SAEs in older RA patients treated with bDMARDs or JAK inhibitors with or without csDMARDs higher than in those receiving placebo with or without csDMARDs?
CQ2-1	Are responses to treatment with bDMARDs or JAK inhibitors in older RA patients similar to those in younger patients?
CQ2-1	Is the frequency of serious infections associated with bDMARD use higher in older than younger patients?
CQ3	Is methotrexate (MTX) effective and safe for RA in older adults?
CQ4	Is glucocorticoid (GC) use effective and safe for RA in older adults?
Additional information 1 for CQ-1	Is the treatment algorithm for csDMARDs followed by bDMARDs effective for older RA patients?
Additional information 2 for CQ-1	Is it useful to continue MTX in older patients who already failed MTX alone and are now starting bDMARDs?

図1 対象とした関節リウマチの既存コホート

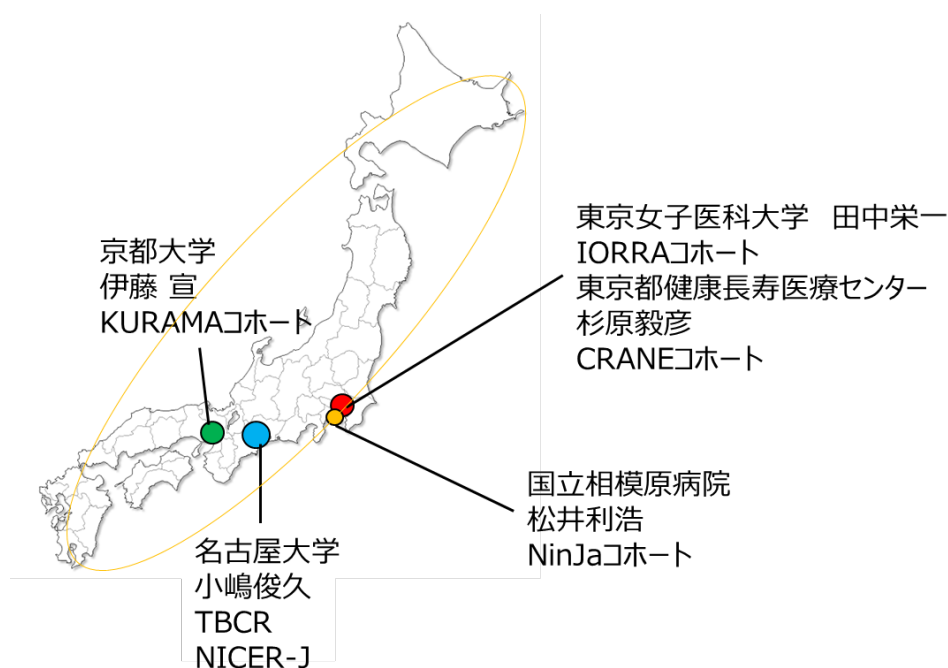


図2 SRでの文献検索結果

