

NinJa データを用いた高齢関節リウマチ患者の診療実態の把握

研究分担者

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 部長

研究協力者

當間 重人 国立病院機構東京病院・リウマチ科 部長

研究要旨

本研究の目的は、本邦における高齢関節リウマチ(RA)患者の診療実態とその変遷を調査し、その特徴と問題点を明らかにすることである。構築済みの全国規模 RA データベース(National Database of Rheumatic Diseases in Japan)「NinJa」のデータを用いて調査した結果は以下の通りである。①RA 患者の高齢化の進行、高齢発症 RA 患者のさらなる増加が認められた。②疾患活動性および身体機能については、高齢者も含めて経年的な改善を認めるものの、高齢者では若年者に比べ疾患活動性が高く、身体機能が低い傾向は変わらなかった。③高齢者の RA 治療は、メトトレキサート使用率が低く、グルココルチコイド(GC)使用率が高い傾向は以前と同様だったが、過去のデータと比較すると MTX 使用率は上昇し、GC 使用率は低下していた。④生物学的製剤や JAK 阻害薬の使用率は 60 歳以上では年齢が上昇してもその使用率は大きく変わらず、いずれも高齢 RA 患者での使用率は以前に比べて上昇していた。以上より、高齢 RA 患者に対して以前よりも積極的な治療が実施されており、その結果、疾患活動性の低下に結びついている可能性が示唆された。しかし、以前より低下したとはいえ高齢 RA 患者における GC 使用率は若年者よりも高く、GC に依存しない高齢 RA 患者の治療戦略の構築が望まれる。

A. 研究目的

本研究の目的は、これまで我々が運用を継続してきた全国規模の関節リウマチ(RA)データベース(National Database of Rheumatic Diseases in Japan)「NinJa」を用い、本邦における高齢 RA 患者の診療実態とその変遷を調査し、その特徴と問題点を明らかにすることである。

B. 研究方法

1. NinJa (National Database of Rheumatic Diseases in Japan)

NinJa は、2002 年度から実施した厚生労働科学研究「日本における関節リウマチ患者の現状と問題点を全国的に継続的に明らかにするための共同臨床研究」(主任研究者：當間重人)で構築した全国規模の RA データベースである。年に一度の調査を継続しており、2014 年度以降は毎年 15,000 例以上のデータを収集している。最新の 2021 年度(NinJa2021;2021 年 4 月 1 日～2022 年 3 月 31 日)は、全国 29 都道府県(図 1)、国立病院機構病院、公立病院、大学病院、市中病院、クリニックなど、大小様々な規模の 49 施設から 17,243 例(女性 13,581 例(78.7%)、男性 3,662 例(21.3%))のデータを収集しており、本邦 RA 患者の約 2-3%を網羅していると考えられる。

2. NinJa で収集するデータ

1) 患者プロフィール(登録時のみ)：

生年月、性別、RA 発症年月、当該施設における初診日、RA 関連の整形外科的手術歴

2) 毎年収集されるデータ：

①一年間でのデータ：通院状況(死亡の場合には死因を記載)、入院の有無とその理由、手術の有無とその詳細、結核発生の有無、新規悪性疾患発生の有無とその詳細、帯状疱疹発生の有無とその詳細、妊娠出産の情報、生物学的製剤/JAK 阻害薬の中止履歴、人工関節予後

②任意の評価日におけるデータ：就労状況、ACR コアセットに準じた項目(圧痛、腫脹関節数、患者疼痛 VAS、患者総合 VAS、医師 VAS、mHAQ、CRP、ESR)、composite measure (DAS28、DAS28-CRP、SDAI、CDAI)、Steinbrocker 分類(stage/class)、薬剤使用状況(NSAID、ステロイド、csDMARD、生物学的製剤、JAK 阻害薬)

3) 解析データ：

本研究では、経年的な解析には 2002 年度から 2021 年度までの NinJa データ、単年度の解析には 2021 年度の NinJa データを用いた。また、令和元年度厚生労働科学研究「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)において 報告した 2018 年度の

NinJa データの結果との比較も行った。

(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、国立病院機構相模原病院および参加各施設の倫理委員会の承認を得て実施されている。

C. 研究結果

1. 患者背景の推移と現状

登録された RA 患者の年齢分布をみると、経年的に高齢患者層の比率が上昇していた(図 1)。平均年齢は 61.2 歳(女性 60.6 歳、男性 64.2 歳)(NinJa2002)⇒67.8 歳(女性 67.3 歳、男性 69.5 歳)(NinJa2021)へと経年的に上昇(図 2)、75 歳以上の後期高齢者の割合は 10.4%⇒33.3%へと上昇した(図 3)。NinJa2021 における 5 歳毎の年齢分布をみると、男女ともに 70-74 歳の群が最も多く、全患者の年齢の中央値は 70 歳であった(図 4)。

また、発症年齢も同様に高齢患者層の比率が経年的に上昇していた(図 5)。各年度に登録された患者の発症年齢の平均は 46.6 歳(女性 45.5 歳、男性 52.1 歳)⇒53.0 歳(女性 51.6 歳、男性 58.0 歳)と経年的に上昇(図 6)、65 歳以上での発症が 9.8⇒24.7%、75 歳以上での発症が 1.6⇒7.8%と上昇した(図 7)。また、最近発症した患者での発症年齢を知るために、NinJa2021 に罹患年数が 2 年未満で登録された患者のみを調べたところ、発症年齢の平均は 64.7 歳(中央値 68 歳)、65 歳以上発症が 57.3%、75 歳以上発症が 28.3%であった(図 8)。

以上より、RA 患者の高齢化の進行、高齢発症 RA 患者のさらなる増加が認められた。

2. 疾患活動性および身体機能の推移と現状

複合的評価指標の一つである DAS28-ESR を用いて疾患活動性の変化をみると、平均 DAS28-ESR 値は 4.24(NinJa2002)⇒2.73(NinJa2021)へと経年的に低下していた(図 9)。また、寛解達成者は 10.9%⇒49.5%へと大幅に増加し、高疾患活動性患者は 25.7%⇒2.6%に減少していた(図 10)。

NinJa2021 における年齢別の DAS28-ESR 寛解/高活動性患者の割合をみると、25-29 歳で 81.7%/0%、45-49 歳で 62.6%/1.2%、55-59 歳で 60.3%/2.9%、65-69 歳で 52.7%/2.3%、75-79 歳で 42.8%/2.8%、85-89 歳 31.6%/4.5%となり、加齢と共に寛解率は低下したが、高疾患活動性患者は 85 歳以上でやや多いもののどの年齢層でも一定の割合で存在した(図 11)。

また、modified health assessment questionnaire (mHAQ)を用いた身体機能評価では、機能的寛解と考えられる 0.5 以下の割合が 53.2%

⇒78.5%へと経年的に上昇し(図 12)、mHAQ の平均値も 0.70⇒0.34 へと低下した(図 13)。

NinJa2021 における年齢別の mHAQ 寛解率は、25-29 歳で 98.3%、45-49 歳で 90.1%、55-59 歳で 88.0%、65-69 歳で 83.6%、75-79 歳で 71.8%、85-89 歳で 55.9%となり、加齢とともに低下した(図 14)。

以上より、疾患活動性および身体機能については、高齢者も含めて経年的な改善を認めるものの、高齢者では若年者に比べ疾患活動性が高く、身体機能が低い傾向は変わらなかった。

3. 薬物治療の実態

NinJa2021 を用い、各薬剤の年齢別使用頻度を比較した(図 15)。RA 治療の中心となるメトトレキサート(MTX)使用率は 50-54 歳群の 73.3%から 65-69 歳で 64.3%、75-79 歳で 54.8%、85-89 歳で 34.9%と加齢とともに低下した。

生物学的製剤(Bio)は若年層で 35%以上の使用を認めたが、50-54 歳群で 31.1%、65-69 歳で 26.8%、75-79 歳で 27.0%、85-89 歳で 26.8%と高齢であっても使用率の低下は軽度だった。JAK 阻害薬(JAKi)の使用率も 50-54 歳群で 6.7%、65-69 歳で 5.8%、75-79 歳で 6.5%、85-89 歳で 4.7%であり、Bio 同様、加齢に伴う低下はなかった。

一方、グルココルチコイド(GC)および MTX 以外の従来型合成抗リウマチ薬(csDMARDs)の使用率は、50-54 歳群で GC21.4%/csDMARDs41.6%、65-69 歳で 27.0%/45.1%、75-79 歳で 31.7%/47.0%、85-89 歳で 41.4%/52.4%と、加齢に伴いとともに上昇した。

MTX 使用量を年齢別に比較すると、高齢になるほど 4-6mg/w の低用量で使用する頻度が増加し(図 16)、MTX の平均使用量は 50-54 歳群で 9.0mg/w、65-69 歳で 8.2mg/w、75-79 歳で 7.4mg/w、85-89 歳で 5.8mg/w と低下した。

Bio/JAKi(b/tsDMARDs)使用者における年齢別の薬剤使用割合をみると、TNF 阻害薬(TNFi)は加齢に伴い低下、IL-6 阻害薬(IL-6i)および JAK 阻害薬(JAKi)は 35 歳以上の各年代においてはほぼ一定、CTLA4-Ig は 60 歳以上で加齢に伴い増加した(図 17)。b/tsDMARDs 使用時の MTX 併用率は 50-54 歳で 68.0%と最も高かったが、それ以後は加齢とともに低下し、75-79 歳で 43.4%、85 歳以上では 20%台まで低下した(図 18)。また、MTX 使用の有無別の薬剤選択をみると、MTX 使用者では TNFi が多く(67.3%)、MTX 非使用者では IL-6i(34.7%、37.2%)、CTLA4-Ig(29.2%、19.0%)といった非 TNF 阻害薬(nonTNFi)が多かった(図 19)。一方、各薬剤選択者における MTX 併用率は、TNFi では 70.0%と高率なのに対し、JAKi では 47.7%、IL-6i で 34.7%、

CTLA-4Ig で 34.0%と低率だった。また、b/tsDMARDs を単剤で使用する割合は、IL-6i (43.1%)、JAKi (37.7%)、CTLA-4Ig (35.7%) で高く、TNFi (19.6%) では低かった (図 19)。さらに、DMARDs の組み合わせを年代別で比較すると、高齢になるにつれて csDMARDs 中心の治療、もしくは DMARDs を用いない治療の割合が増加していた (図 20)。

GC 使用率は 50-54 歳群で 21.4%、65-69 歳で 27.0%、75-79 歳で 31.7%、85-89 歳で 41.4%と加齢に伴い上昇したが、NSAIDs 使用率は 50-54 歳群で 27.0%、以後、65-69 歳で 26.2%、75-79 歳で 22.9%、85-89 歳で 21.1%と加齢により低下した (図 22)。

4. 入院の実態

予後指標の一つとして入院率を調べたところ、加齢とともに上昇した (図 23)。また、入院の理由も年齢により異なっており、高齢者では相対的に RA 関連入院が減少し、感染症、骨粗鬆症関連の割合が増加していた (図 23)。

D. 考察

実臨床における大規模 RA データベース「NinJa」を用いて本邦高齢 RA 患者の診療実態を調査し、①RA 患者の高齢化の進行、高齢発症 RA 患者のさらなる増加が認められた。経年的なデータからは今後さらにこの傾向が継続すると予想される。患者の 3 人に 1 人は 75 歳以上の後期高齢者であり、直近で発症した患者の約 60%は 65 歳以上、約 30%は 75 歳以上での発症であった。以上より、発症時から併存症、合併症を有する割合も高く、腎機能低下や呼吸器合併症、認知機能の低下などに配慮した治療戦略の構築が必要になると考える。

②疾患活動性はさらに改善が認められ、寛解達成者は半数に及ぶまでとなったが、依然として高齢者では若年者よりも寛解率が低かった。その要因として、①で述べた通り、高齢者における治療の制約や加齢に伴う身体機能の低下自体が関連している可能性が考えられるが、高齢者でも NinJa2018 のデータと比較して寛解率が 5 ポイント近く上昇しており、その傾向が続くことが期待される。

③治療面では、高齢者では MTX 使用率が低く、GC 使用率が高い傾向は以前と同様であったが、NinJa2018 と比較すると、高齢患者における MTX 使用率は上昇し、GC 使用率は低下していた。また、b/tsDMARDs については、60 歳以上では年齢が上昇してもその使用率は大きく変わらず、NinJa2018 よりもその使用率は上昇していた。このように、以前に比べ、高齢者でもより積極的な治療が行われており、それが②で述べた疾患活動性の低下に

結びついている可能性が示唆される。しかしながら、依然として高齢者における GC 使用率は高く、入院の理由をみても、感染症や骨粗鬆症による骨折の頻度が高いことから、GC への依存をさらに低下させる治療戦略の構築が望まれる。

以上、高齢 RA 患者における課題は残されているものの、NinJa2018 のデータに比べ、様々な指標において高齢 RA 患者の診療実態は改善していることが確認された。今後も経年的に調査を継続し、その動向を把握していくことが望まれる。

E. 結論

本研究において、本邦高齢 RA 患者の診療実態と課題が明らかとなった。今後、さらなる RA 患者の高齢化および高齢発症 RA 患者の増加が予想される状況であり、その動向については経年的な観察の継続が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 松井利浩：関節リウマチ治療の最前線. 第 44 回日本臨床薬理学会学術総会. 2023. 12. 15. 神戸.
- 2) 松井利浩、當間重人：高齢発症関節リウマチでも“寛解”を治療目標とするべきか？～NinJa2019 による解析～. 第 77 回国立病院総合医学会. 2023. 10. 21. 広島.
- 3) Yoshida T, Tsuno H, Tohma S, and Matsui T. The efficacy of b/tsDMARDs in rheumatoid arthritis patients not taking methotrexate; a study in the National Database of Rheumatic Diseases in Japan (NinJa). APLAR Congress 2023. 2023 Dec, Chiang Mai, Thailand.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図 1. 年齢分布 (経年変化)

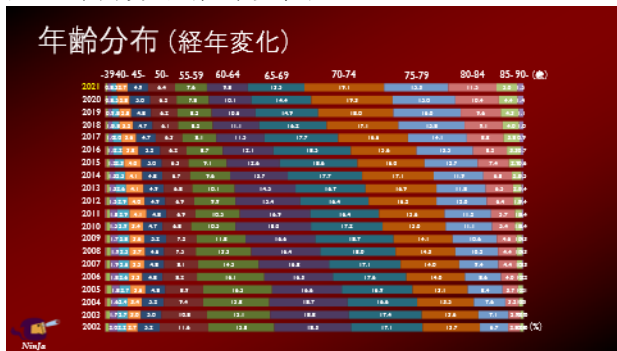


図 5. 発症年齢分布 (経年変化)

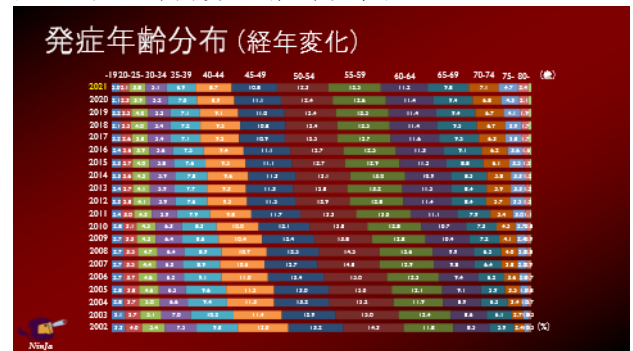


図 2. 平均年齢 (経年変化)

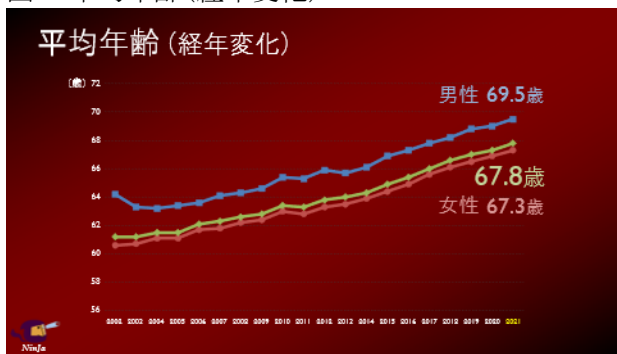


図 6. 平均発症年齢 (経年変化)

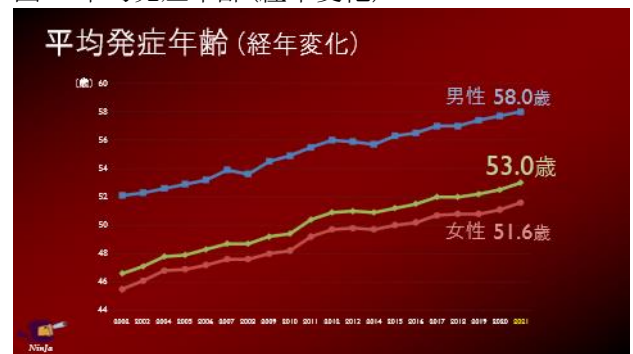


図 3. 後期高齢者割合 (経年変化)

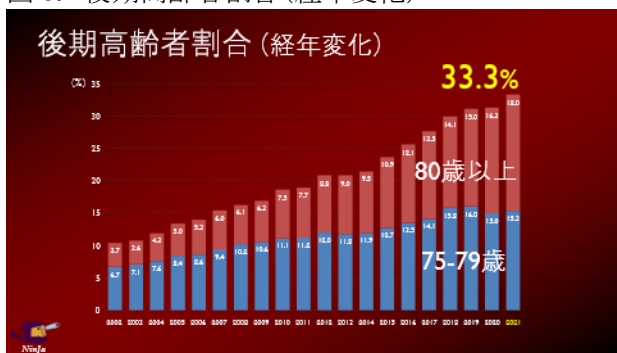


図 7. 後期高齢発症者割合 (経年変化)



図 4. 年齢分布 (全登録者)

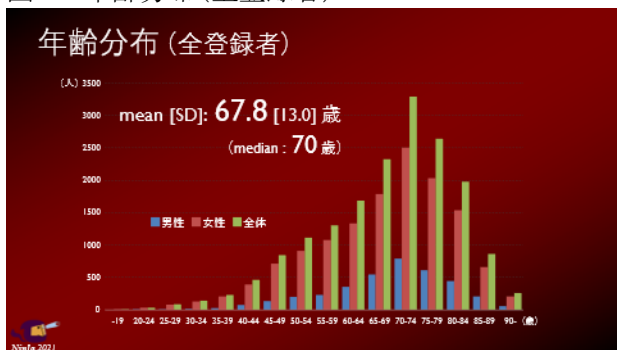


図 8. 発症年齢分布 (罹患 2 年未満のみ)

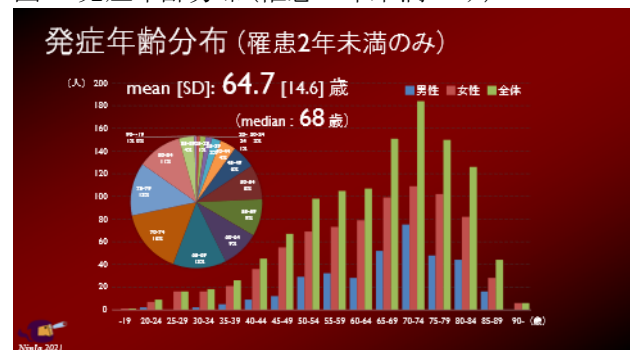


図 9. 平均 DAS28-ESR (経年変化)

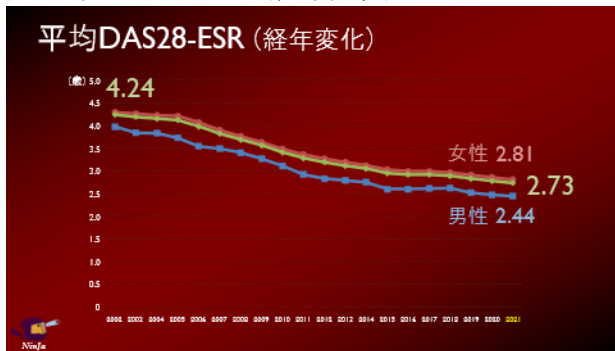


図 13. 平均 mHAQ (経年変化)

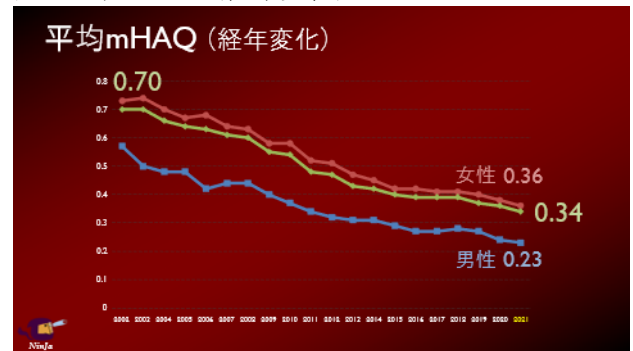


図 10. DAS28-ESR (経年変化)

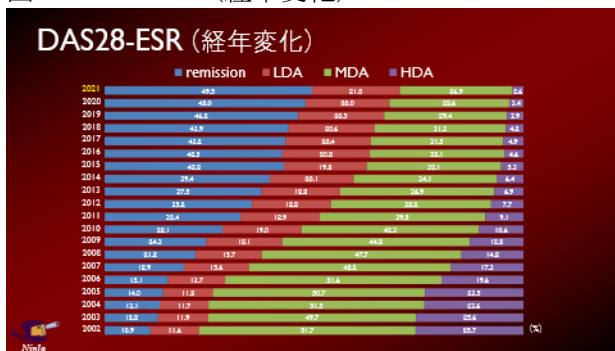


図 14. mHAQ (年齢別)

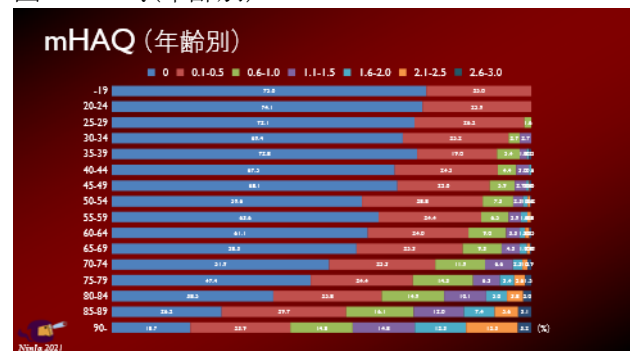


図 11. DAS28-ESR (年齢別)

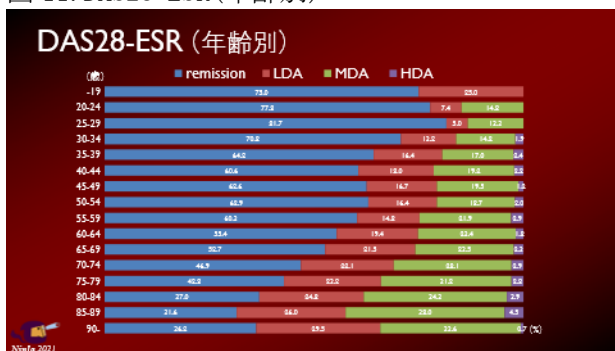


図 15. 薬剤使用率 (年齢別)

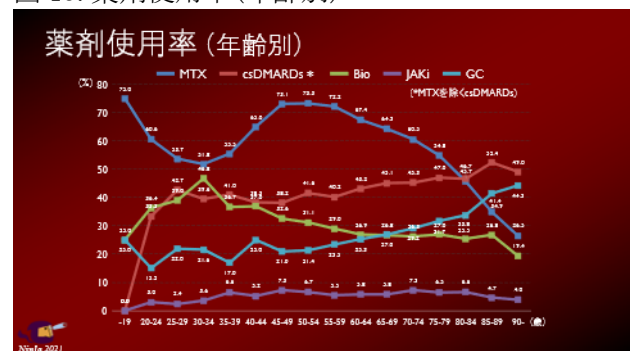


図 12. mHAQ (経年変化)

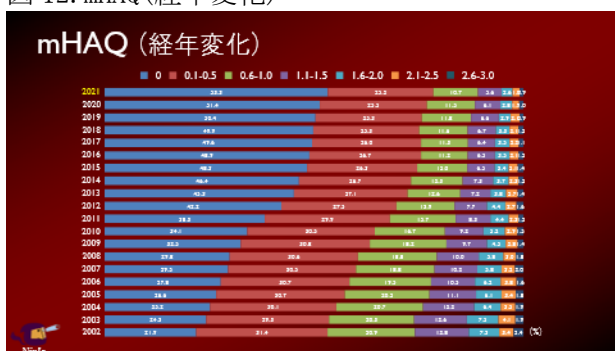


図 16. MTX 使用量 (/週) (年齢別)

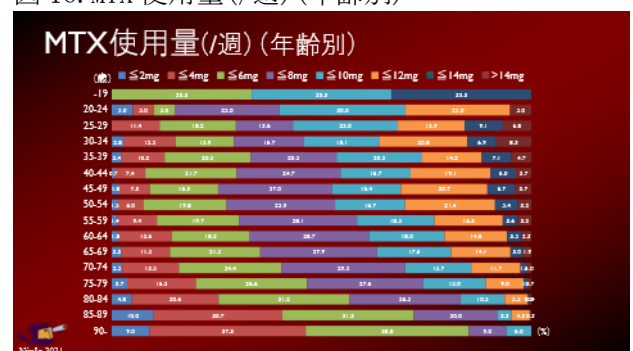


図 17. b/tsDMARDs の選択 (年齢別)

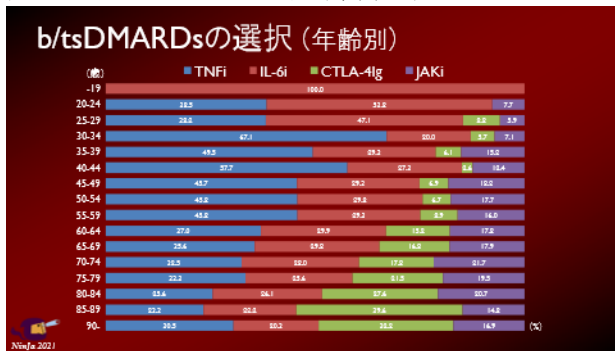


図 21. GC 使用率 (年齢別)

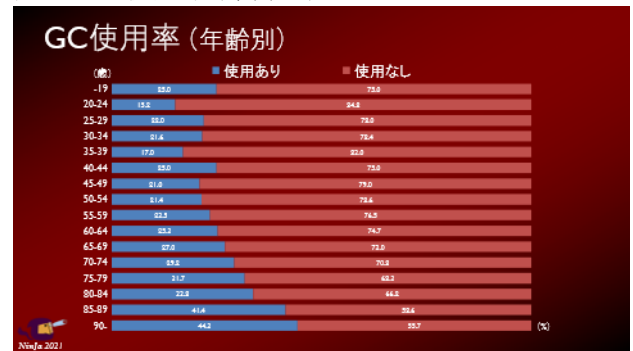


図 18. b/tsDMARDs 使用時の MTX 併用率 (年齢別)

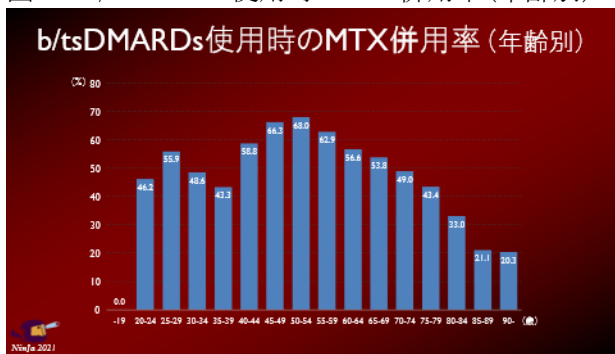


図 22. NSAIDs 使用率 (年齢別)

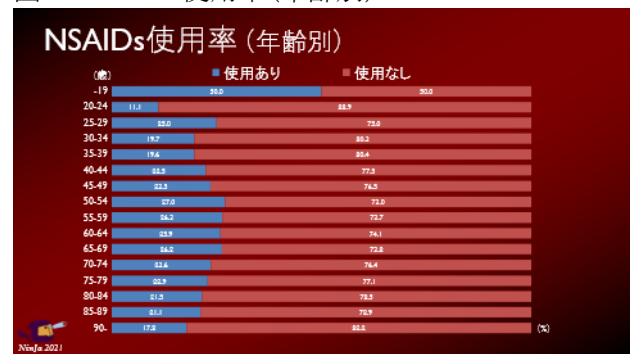


図 19. b/tsDMARDs の選択 (MTX 併用別)



図 23. 入院率 (年齢別)

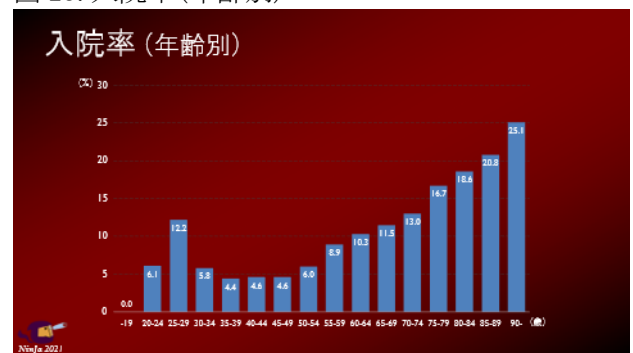


図 20. DMARDs 治療組み合わせ (年齢別)

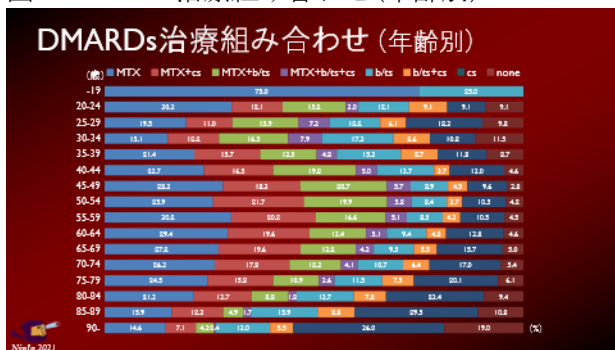


図 24. 入院理由 (年齢別)

