

高齢期関節リウマチ患者の治療戦略の確立に関する研究

研究分担者 杉原毅彦 東邦大学・医学部内科学講座膠原病学分野 准教授

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. 加齢に伴う筋力低下、生理機能低下、認知機能低下に加え、関節リウマチ(RA)の進行による身体機能低下と併存症の増加により、虚弱がすすみ要介護となる。csDMARDs あるいは分子標的薬で治療中の患者の疾患活動性、併存症と身体機能、生活機能、認知機能を評価し、RA 患者によるダメージの蓄積とフレイルの進行を明らかにする。
2. RA では抗リウマチ薬を継続することが標準であるが、加齢による併存症の増加により抗リウマチ薬の継続が困難となる患者が増加することが推測される。抗リウマチ薬の内服を行っていない患者の治療実態を評価する。
3. 介護、在宅医療の現場における患者支援を検討する上で性差は一つの重要な要素と考えられる。そこで、性差と RA の身体機能について評価する。

B. 研究方法

1. Rheumatoid arthritis cohort on transitional medicine from middle age to old age (ATOMM コホート) の解析。参加施設: 国立病院機構相模原病院、東京都健康長寿医療センター、仁愛医院、東京医科歯科大学、東邦大学医療センター大森病院。加えて京都大学 KURAMA コホートのデータを二次利用する。対象は 50 歳以上の RA で疾患活動性評価に加えて、投薬内容に関する調査を実施する。また、Rockwood の提唱したフレイルの概念(加齢に伴う身体機能、認知機能などの変化+併存症の蓄積によりフレイルが進行)を参考に、患者質問票による評価で、併存症、身体機能、認知機能、抑うつに関連する項目を評価。併存症の蓄積についての定量的な評価 (Comorbidity damage index)を行った。評価項目を表 1 に示す。

- 2, 3. 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た解析を行う。2021 年度調査の臨床データを使用して、抗リウマチ薬未使用患者の実態を解析する。また身体機能指標の HAQ-DI をアウトカムとして性差と HAQ-DI に関する関連を多変量解析で評価する。

(倫理面への配慮)

既存のコホート研究(NinJa, ATOMM)については倫理申請を終えている。

C. 研究結果

1. 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、ATOMM コホートに現時点で 358 名が登録された。データ入力の終了した 331 名のベースラインデータを使用して中間解析を実施した。Comorbidity damage index について、既存の Rheumatic Disease Comorbidity Index (RDCI)との比較を行ったところ両者は相関した(図 1)。表 2 に身体機能低下(HAQ-DI>0.5 と定義)と身体機能正常例の背景を示す。身体機能低下例はより高齢で、女性が多く、罹病期間が長く、関節破壊が進行しており、疾患活動性が高く、GCs、NSAIDs、デノスマブの使用頻度が高かった、生物学的製剤の使用頻度は差がなかった。合併症スコアについては、HAQ-DI>0.5 の方が RDCI、Comorbidity damage index とともに有意に高かった(表 3)。Comorbidity damage index の各項目についてみると骨関節疾患、呼吸器疾患と抑うつが、身体機能低下例で高い傾向を認めた。要介護の指標となる DASC8 カテゴリーII/III の頻度も身体機能低下例で高かった。今後京都大学のデータを加えて最終解析を実施し、縦断的な

Comorbidity damage index の推移を評価する。

2. NinJa データベースを使用した解析

2021 年度の調査データ 17181 名から、死亡あるいは脱落の 1589 名を除外し、データ欠損を認めた 3947 例を除外し 11645 名を抽出した。今後は 65 歳未満、65-74 歳、75 歳以上について抗リウマチ薬を内服していない患者と内服している患者の臨床像を確認する。

3. NinJa データベースを使用した性差に関する解析

2021 年度の調査データ 17181 名からデータ欠損症例を除いて、解析に使用する対象患者 11645 名を抽出した。今後統計解析を実施する。

D. 考察

併存症を網羅的に評価し定量化することで、RA 患者における併存症によるダメージを評価できると考えられた。心疾患、呼吸器疾患、感染症、骨関節疾患、悪性腫瘍について個々に併存症を評価することも可能である。今後縦断的な解析を行い、ダメージの蓄積と要介護への進行を遅らせる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。また、本研究では NinJa データベースを使用して、抗リウマチ薬が投与されていない RA 患者の実態や性差について明らかにしていく。

E. 結論

我々の研究により、医学的、科学的根拠をもとに、要介護への進行を遅くするため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

なし.

2. 学会発表.

1) 杉原毅彦、松本拓実、竹中健智、久保かなえ、木村直樹、津野宏隆、松井利浩 関節リウマチ患者における合併症によるダメージの蓄積 第 67 回日本リウマチ学会総会・学術集会 ワークショップ, 2023 年 4 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 併存症の蓄積の評価方法 (ATOMM コホート、Comorbidity score)

動脈硬化 (3 項目)	1. 薬物治療要する高血圧、2. 脂質異常症、3. 糖尿病
心疾患 (7 項目)	1. 薬物治療要する狭心症、2. 心筋梗塞、3. 狭心症か心筋梗塞による入院、4. 心不全、5. 心不全による入院、6. 心臓カテーテル治療、7. 心臓の外科手術
呼吸器疾患 (5 項目)	1. 間質性肺疾患、2. 気道病変 (細気管支炎、気管支拡張症) 3. 副腎皮質ステロイド要する呼吸器疾患、4. 軽労作で呼吸困難、5. 在宅酸素療法
感染症 (6 項目)	1. 感染症による入院、2. 感染症による複数回の入院、3. ニューモシスチス肺炎、4. 結核、5. 非結核性抗酸菌症、6. 帯状疱疹
骨関節疾患 (5 項目)	1. 薬物治療要する骨粗鬆症、2. 脊椎圧迫骨折、3. 大腿骨頸部骨折、4. その他の骨折、5. 整形外科手術
悪性腫瘍 (6 項目)	1. 固形癌、2. 化学療法を要する固形癌、3. 外科手術あるいは放射線治療を要する固形癌、4. 悪性リンパ腫、5. 化学療法を要する悪性リンパ腫、6. 免疫抑制薬の中止で改善した悪性リンパ腫、LPD
自己免疫疾患 (4 項目)	1. ILD 以外の関節外病変、2. 膠原病疾患、自己免疫性疾患、3. 副腎皮質ステロイド治療要する ILD 以外の関節外病変、4. 副腎皮質ステロイド治療要する膠原病疾患、自己免疫性疾患
脳血管病変 (3 項目)	1. 脳梗塞、脳血管障害、2. 運動神経麻痺、3. 認知症
消化器疾患 (4 項目)	1. 胃十二指腸潰瘍、2. 治療要する B 型肝炎、3. 治療要する C 型肝炎、 4. 肝硬変
腎疾患 (3 項目)	1. eGFR<60、2. eGFR<30、3. 血液透析

図1

Comorbidity scoreとRDCI

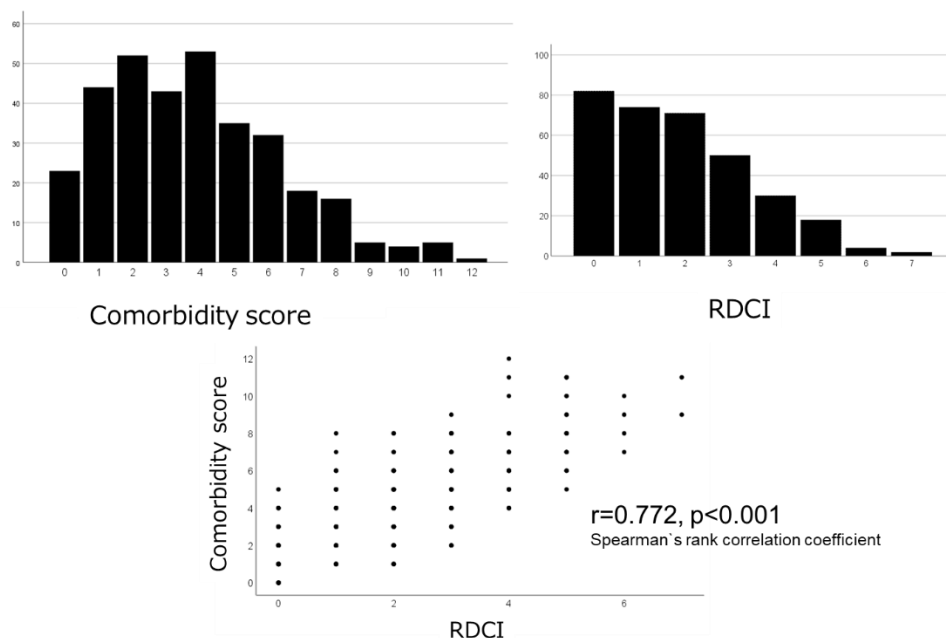


表2 患者背景

	HAQ $\leq$ 0.5 (n=194)	HAQ $>$ 0.5 (n=137)	<i>p</i>
年齢, mean (SD)	70.0 (8.8)	73.7 (9.9)	<0.001
女性, %	79.9	92.7	0.001
罹病期間, mean (SD)	14.1 (12.3)	24.6 (14.4)	<0.001
ACPA, %	81.0%	88.9%	0.053
Stage III/IV, %	31.9	74.5	<0.001
SDAI >3.3 , %	39.3	73.7	<0.001
bDMARDs, %	53.1	56.2	0.576
GC2 年以上, %	23.7	51.8	<0.001
NSAIDs, %	23.8	47.8	<0.001
ビスフォスフォネート, %	19.2	27.2	0.086
デノスマブ, %	7.3	21.5	<0.001
eGFR, mean (SD)	64.5 (12.2)	63.8 (16.6)	0.703

表3 合併症とHAQ-D I の関連(ベースラインデータを使用した横断解析)

	HAQ≤0.5 (n=194)	HAQ>0.5 (n=137)	<i>p</i>
RDCI	1.43 (1.35)	2.46 (1.72)	<0.001
Comorbidity score	3.03 (2.24)	4.92 (2.58)	<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 (PHQ-2 score)	0.56 (0.98)	0.64 (1.08)	
抑うつスコア PHQ-2 ≥3, %	1.5	9.5	0.001
DASC8 category II/III, %	7.2	64.2	<0.001