

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）
総括研究報告書

介護・福祉・在宅医療現場における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

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

研究要旨

「リウマチ等対策委員会報告書」（平成 30 年 11 月）において、関節リウマチ(RA)患者の高齢化及び高齢発症 RA 患者の増加が明らかとなった。しかし、高齢 RA 患者における医療・介護保険等の利用状況は調査されておらず、介護、福祉、在宅医療現場における RA 患者支援の実態も明らかでない。また、多職種連携による患者支援の充実に向けて、社会福祉士やケアマネージャー等が活用できる患者支援資材の作成も望まれている。本研究の目的は、RA 患者の QOL の向上を目指し、医師、看護師、薬剤師、リハビリテーションスタッフ、社会福祉士、介護支援専門員、患者が協同して、①RA 患者の医療・介護保険等の利用状況並びに RA 患者の診療実態の調査、②介護・福祉・在宅医療現場における RA 患者支援の実態調査、③①及び②に基づいたアンメットニーズの抽出、④アンメットニーズの解決に寄与する介護・福祉スタッフのための RA 患者支援資材の作成と普及活動を行うことである。今年度の主な成果は以下の通りである。

1)NDB 及び介護 DB を活用した RA 患者の診療実態調査及び介護・福祉・在宅医療サービスの利用実態調査の準備が整った。

2)National Database of Rheumatic Diseases in Japan (NinJa)の解析より、RA 患者の高齢化の進行、高齢発症 RA 患者の増加が認められた。RA 患者全般における疾患活動性は経年的に低下し、寛解達成率もさらに上昇した。高齢患者における寛解率は若年者より低いものの、経年的には上昇していた。高齢 RA 患者の治療においてメトトレキサート使用率が低く、グルココルチコイド使用率が高い傾向があるが、経年的には前者で上昇傾向、後者で低下傾向であった。高齢患者における b/tsDMARDs 使用率は上昇、年齢別使用率をみても 60 歳以降ではほぼ一定だった。入院理由としては感染症、骨粗鬆症関連が多かった。

3) 介護、福祉、在宅医療現場における RA 患者支援の実態及びアンメットニーズの把握を目的とした、介護・福祉職及びリウマチ医向けの 2 つのアンケート調査の準備が完了した。

4) RA 患者におけるダメージの蓄積とフレイルの進行について検討する Rheumatoid arthritis cohort on transitional medicine from middle age to old age(ATOMM コホート)のベースライン解析を行った結果、Comorbidity damage index と既存の Rheumatic Disease Comorbidity Index (RDCI)は相関した。身体機能低下例の方が RDCI、Comorbidity damage index とともに有意に高かった。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。

5)RA 患者における悪性リンパ腫のリスク因子としてメトトレキサートと NSAIDs による治療が同定された。悪性腫瘍発症後の治療状況は、悪性リンパ腫と他の悪性腫瘍で異なっていた。

今年度はいずれも計画通りに研究を遂行できた。次年度は、アンケートの実施、NDB 及び介護 DB の解析、NinJa 及び ATOMM コホートデータの解析を通して、高齢 RA 患者及び介護・福祉・在宅医療現場における RA 患者支援の充実に寄与する研究をさらに推し進めていく。

研究分担者

川畑 仁人	聖マリアンナ医科大学・リウマチ・膠原病・アレルギー内科学 主任教授
川人 豊	京都府立医科大学・大学院医学研究科 准教授
小嶋 雅代	名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）特任教授
酒井 良子	明治薬科大学・公衆衛生・疫学研究室 准教授
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
辻村 美保	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 客員研究員
房間 美恵	宝塚大学・看護学部 准教授
松下 功	金沢医科大学・リハビリテーション医学科 特任教授
矢嶋 宣幸	昭和大学・医学部内科学講座リウマチ・膠原病内科学部門 教授

研究協力者

門永登志栄	公益社団法人日本リウマチ友の会 会長
安藤 千晶	公益社団法人日本社会福祉士会 副会長
中林 弘明	一般社団法人日本介護支援専門員協会 常務理事
磯崎 健男	昭和大学・薬学部臨床薬学講座臨床病態学部門 教授
島原 範芳	医療法人千寿会道後温泉病院リウマチセンター・リハビリテーション科 副科長
鈴木翔太郎	聖マリアンナ医科大学・リウマチ・膠原病・アレルギー内科・助教
大野 玲	昭和大学・薬学部臨床薬学講座臨床病態学部門 助教
田口 真哉	社会医療法人抱生会丸の内病院・リハビリテーション部 係長
當間 重人	国立病院機構東京病院・リウマチ科 部長
柳井 亮	昭和大学・医学部内科学講座リウマチ・膠原病内科学部門 助教
山崎 秀	社会医療法人抱生会丸の内病院・診療部 部長

A. 研究目的

「リウマチ等対策委員会報告書」(平成 30 年 11 月)において、関節リウマチ(RA)患者の高齢化、及び高齢発症 RA 患者の増加が明らかとなった。しかし、高齢 RA 患者における医療・介護保険等の利用状況は調査されておらず、介護、福祉、在宅医療現場における RA 患者支援の実態も明らかでない。また、多職種連携による患者支援の充実に向けて、社会福祉士やケアマネージャー等が活用できる患者支援資材の作成も望まれている。

本研究の目的は、RA 患者の QOL の向上を目指し、医師、看護師、薬剤師、リハビリテーションスタッフ、社会福祉士、介護支援専門員、患者が協同して、①RA 患者の医療・介護保険等の利用状況並びに RA 患者の診療実態の調査、②介護・福祉・在宅医療現場における RA 患者支援の実態調査、③①及び②に基づいたアンメットニーズの抽出、④アンメットニーズの解決に寄与する介護・福祉スタッフのための RA 患者支援資材の作成と普及活動を行うことである。初年度である令和 5 年度は、以下に挙げる 5 つの研究を実施した。

B. 研究方法

1. 関節リウマチ患者の診療実態に関する疫学研究

本邦の RA 患者における RA 治療薬の処方割合や合併症の有病率などの診療実態を、最新の匿名医療保険等関連情報データベース(NDB)を用いて明らかにすること、及び、RA 患者の介護・福祉・在宅医療サービスの利用実態を匿名介護情報等(介護 DB)を用いて明らかにすることを目的とし、以下の方法で研究を行った。

1) NDB 及び介護 DB にて明らかにする項目の選定
厚生労働行政推進調査事業費(免疫・アレルギー疾患政策研究事業)「我が国の関節リウマチ診療の標準化に関する臨床疫学研究」で実施した NDB 調査

内容を基に研究班員で議論の上、決定した。

2) クリニカルクエスチョン(CQ)の選定とリサーチクエスチョン(RQ)の作成

研究班員で議論の上、CQ を選択し、各 CQ に対応する RQ を作成した。

3) NDB および介護 DB の申出

必要な書類を作成し、厚生労働省へ提出した。

4) NDB および介護 DB 解析室の設置と整備

専用の解析室を明治薬科大学内に設置した。

(倫理面への配慮)

昭和大学、国立病院機構相模原病院、明治薬科大学の倫理審査委員会の承認を得て実施されている。

2. 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

全国規模の RA データベース「NinJa」を用い、本邦における 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を目的に調査を実施した。

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

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「NinJa」を用いて解析した。NinJa は毎年 15,000 例以上のデータ収集しており、2021 年度は 29 都道府県、大小様々な規模の 49 施設から 17,243 例(女性 78.7%)のデータを収集した。本邦 RA 患者の約 2-3%を網羅している。

2) 解析データ

経年的な解析には 2002 年～2021 年度のデータ、単年度の解析には 2021 年度のデータを用いた。

(倫理面への配慮)

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

3. 介護・福祉・在宅医療現場における関節リウマチ患者支援の充実を目指す研究

介護、福祉、在宅医療現場における RA 患者支援の実態及びアンメットニーズの把握を行うことを目的としたアンケート調査を計画した。

1) 介護支援専門員および社会福祉士を対象としたアンケート調査の作成と実施準備

日本介護支援専門員協会及び日本社会福祉士会、患者団体(日本リウマチ友の会)代表者を含む研究班員全体で議論し、介護、福祉、在宅医療現場における RA 患者の実態及び支援の状況などに関するアンケート内容及び実施方法を検討した。

2) リウマチ医を対象としたアンケート調査の作成と実施準備

リウマチ医の介護、福祉、在宅医療に対する知識や関心について知るために、リウマチ医に対してもアンケート調査を実施することとなった。上記と同じ手順で作業を行い準備した。

(倫理面への配慮)

国立病院機構相模原病院倫理委員会にて承認を得た。アンケート対象者にはアンケート回答時に同意の意思確認を行うこととした。

4. 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

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し、以下の研究を行った。

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: 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。

2) NinJa データベースを使用した解析

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)

NinJa 及び ATOMM について倫理申請済みである。

5. 悪性腫瘍および悪性リンパ腫を発症した関節リウマチ患者における抗リウマチ薬治療の安全性に関する研究

腫瘍既往例を含む RA 患者の抗リウマチ薬使用の安全性の検討のため、以下の研究を行った。

1) RA 患者に発症する悪性リンパ腫(Malignant Lymphoma:ML) と他の悪性腫瘍の背景因子の違いに関する検討

NinJa の 2012 年度から 2018 年度の調査に登録された延べ 110,571 人のデータから新たに悪性腫瘍を発症した RA 患者 935 人を同定した。そのうち悪性腫瘍は報告された年度と前年度のデータを両方取得できた 597 人を解析コホート 1 として前年度のデータから 1 年後の悪性リンパ腫発症に関連する因子を多重ロジスティック解析で検討した。

2) 悪性腫瘍発症後の RA 治療についての検討

上記の悪性腫瘍を合併した 935 人から、翌年度調査のデータ取得が可能であった 490 人を解析コホート 2 として RA 治療の実態を調査した。

(倫理面への配慮)

聖マリアンナ医科大学倫理審査委員会の承認を経て行われた。

C. 研究結果

1. 関節リウマチ患者の診療実態に関する疫学研究

1) NDB 及び介護 DB にて明らかにする項目の選定

〈NDB〉 RA の確定診断を有しかつ治療薬が処方された人数、女性の割合、5 歳刻みの各年齢階層の割合、RA 治療薬(メトトレキサート[MTX]をはじめとする従来型合成抗リウマチ薬、分子標的薬、副腎皮質ステロイド、非ステロイド性抗炎症薬等)の処方割合、RA 患者における一般的な併存症(高血圧、糖尿病、脂質異常症、骨粗鬆症、うつ病等)の有病率、RA 関連の検査の実施割合、RA 関連の関節手術の実施割合を記述する。

〈介護 DB〉 NDB で RA の確定診断を有した者における要介護度、在宅医療サービスの利用実態、科学的介護情報システム(LIFE)に登録された利用者の実態を記述する。

2) CQ の選定と RQ の作成

以下の 5 つに決定した。

CQ1: RA 患者が介護や福祉サービスの利用が増えると RA 治療は消極的になるのか。

RQ1: P: RA 患者 E/C: 介護・福祉サービス/家庭環境 0: 治療内容/入院/感染/骨折頻度

CQ2：RA 患者において副腎皮質ステロイド使用者は非使用者と比べて入院率、感染症による入院率、骨折の頻度が高いのではないかと。

RQ2：P：RA 患者 E/C：副腎皮質ステロイド使用
0：入院/感染/骨折頻度

CQ3：認知機能の低下した在宅の RA 患者で MTX 内服は副作用のリスクがあり敬遠されるが処方されている患者にはどのようなサービスが導入されているのか。

RQ3：P：認知機能が低下した居宅の RA 患者 E/C：サービス内容
0：MTX、生物学的製剤の処方割合

CQ4：介護保険を利用している居宅の RA 患者では分子標的薬の違いで身体機能の差はあるのか。

RQ4：P：居宅の RA 患者 E/C：分子標的薬の処方有無
0：身体機能

CQ5：RA 患者における要介護に至る因子は何か。

RQ5：P：RA 患者 E/C：年齢、性別、治療内容、RA 罹病期間、合併症等
0：要介護 4 以上

3) NDB および介護 DB の申出

両 DB の申出の審査が 2023 年 12 月と 2024 年 3 月に実施された結果、介護 DB の申出は 2024 年 4 月 18 日に、NDB の申出は 2024 年 4 月 22 日にそれぞれ無条件承諾である旨、通知された。

4) NDB および介護 DB 解析室の設置と整備

明治薬科大学研究棟 2 階 245 室を NDB および介護 DB の専用解析室として学内の承認を得た後、パーティションの組み立て工事とファイルサーバーの設置を 2024 年 3 月に終えた。

2. 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

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。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、75 歳以上の後期高齢者の割合は 10.4%⇒33.3%へと上昇した。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。

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。登録患者の平均発症年齢は 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）と上昇、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。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について調べたところ、発症年齢の

平均は 64.7 歳（中央値 68 歳）であり、65 歳以上発症が 57.3%、75 歳以上発症が 28.3%であった。

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

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。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。

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、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。

また、mHAQ を用いた身体機能評価では、機能的寛解（0.5 以下）の割合が 53.2%⇒78.5%へと経年的に上昇し、平均値も 0.70⇒0.34 へと低下した。

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 55.9%となり、加齢とともに低下した。

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。RA 治療の中心となるメトトレキサート（MTX）の使用率は 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）及び MTX 以外の従来型合成抗リウマチ薬（csDMARDs）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、加齢に伴い共に上昇した。

MTX 使用量を年齢別に比較すると、高齢になるほど低用量で使用する頻度が増加し、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、CTLA-4Ig 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%と最も高く、加齢とともに低下し、75-79 歳で 43.4%、85 歳以上では 20%台にとどまった。

また、MTX 使用の有無別で薬剤選択をみると、MTX 使用者では TNFi の選択が多く(67.3%)、MTX 非使用者では IL-6i(34.7%、37.2%)、CTLA-4Ig(29.2%、19.0%)といった非 TNF 阻害薬(nonTNFi)の選択が多かった。逆に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%、nonTNFi では 34.0%および 34.7%と低率であった。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。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。

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、65-89 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。

4) 入院の実態

予後指標の一つとして入院率を評価したところ、加齢とともに上昇した。入院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、感染症、骨粗鬆症関連の割合が増加した。

3. 介護・福祉・在宅医療現場における関節リウマチ患者支援の充実を目指す研究

1) 介護支援専門員および社会福祉士を対象としたアンケート内容および実施方法

①アンケート内容の確定：議論の結果、内容を決定した。

②アンケートの実施方法：以下のように決定した。

- ・対象：①日本介護支援専門員協会の会員

- ②日本社会福祉士会の会員

- ・実施人数：①②それぞれ 1000 名を無作為抽出

- ・回答方法：選択式と一部自由記載

- ・実施方法：アンケート用紙を郵送(郵送先の選定および発送は①②の各団体に委ねることとし、研究班として個人情報取得しない)

- ・同意取得：アンケート用紙にて書面による同意意思の確認を行うこととした

- ・実施時期：2024 年 5 月末発送、6 月末返信〆切

2) リウマチ医を対象としたアンケート内容および実施方法

①アンケート内容の確定：議論の結果、内容を決定した。

②アンケートの実施方法：以下のように決定した。

- ・対象：日本リウマチ学会の医師会員

- ・目標人数：500 名

- ・回答方法：選択式

- ・実施方法：Google フォームを用いて Web で実施

- ・周知方法：日本リウマチ学会の協力を得て、学会メール配信および学術集会でのポスター掲示、チラシ配布などを実施

- ・同意取得：入力フォームの冒頭で同意意思の確認を行うこととした

- ・実施時期：2024 年 4 月中旬～5 月初旬

4. 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

1) ATOMM 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、ATOMM コホートに現時点で 358 名が登録された。データ入力終了した 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。身体機能低下例(HAQ-DI>0.5 と定義)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。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。要介護の使用となる 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。また、性差に関する解析も言

5. 悪性腫瘍および悪性リンパ腫を発症した関節リウマチ患者における抗リウマチ薬治療の安全性に関する研究

1) RA 患者に発症する ML と他の悪性腫瘍の背景因子の違いに関する検討

935 人の患者(平均年齢 70.5 歳、標準偏差 9.9)のうち 15.5%が ML を発症しており、肺癌の発症率(14.3%)と同程度であった。解析コホート 1 では MTX、生物学的製剤(TNF 阻害薬、IL-6 阻害薬、アバタセプト)、NSAIDs が ML では 74.4%、23.4%、56.7%使用されており、他の悪性腫瘍では 56.8%、25.4%、35.3%で悪性腫瘍発症 1 年前より使用されていた。CDAI と CRP は 2 群間で同程度であった。多変量解析の結果、MTX(オッズ比[OR]: 2.22、95%CI[信頼区間]: 1.32-3.73、 $p=0.003$)および NSAIDs(オッズ比[OR]: 2.51、95%CI[信頼区間]: 1.58-3.98、 $p<0.001$)は他の悪性腫瘍と比較して ML の発症前に有意に使用されていた。

2) 悪性腫瘍発症後の RA 治療についての検討

解析コホート 2 では悪性腫瘍発症から 1 年後に MTX が使用されていたのは、ML では 1 例もなく、他の悪性腫瘍では 41.8%であった。ML においてもその他の悪性腫瘍でも約 15%で生物学的製剤、約 50%でグルココルチコイドが使用されていた。IL-6 阻害薬は ML 患者で優先的に使用されていた。発症 1 年後に CDAI 寛解を達成したのは ML 群で 37.3%、他の悪性腫瘍群で 31.1%であった。

D. 考察

今年度を実施した 5 課題の結果について、以下のように考察する。

1. 関節リウマチ患者の診療実態に関する疫学研究

RA 患者の診療実態および介護・福祉・在宅医療サービスの利用実態を明らかにするために、NDB および介護 DB 使用のための申出を厚生労働省に提出した。NDB および介護 DB は悉皆生が高いため、我が国の RA 患者全体の診療実態や介護・福祉サービスの利用実態を把握するためには最適なデータソースである。その一方で疾患定義の妥当性がしばしば問題になるが保険データにおける RA 患者の定義方法については既に日本での妥当性が検証されているため(Kubota et al. BMC Musculoskeletal Disorders. 2021;22:373)、本研究においても今後の解析では検証された RA 定義を用いる。また、NDB には日常診療で得られる臨床検査値やその他の臨床データは含まれないため RA の疾患活動性や合併症の重症度は不明である

という限界点を有する。そのため治療の妥当性は検証出来ない。しかしながら本研究では介護 DB を用いるため、身体機能や要介護度などの情報は得られるためこれらの情報と RA に関連した治療内容を組み合わせて検討することが可能である。今後は DB の提供を待つて順次解析を実施していく予定である。

2. 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

実臨床における大規模 RA データベース「NinJa」を用い、本邦高齢 RA 患者の診療実態を調査した。

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が高く、腎機能や既存の肺疾患、認知機能の低下などに配慮した治療戦略の構築がさらに必要となると考える。

②疾患活動性はさらに改善が認められ、治療目標とされる寛解達成率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低率であった。その要因として、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、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 よりも使用率は上昇していた。このように、高齢者でも以前に比べより積極的な治療が行われており、疾患活動性の低下に結びついていると考えられる。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、その入院理由をみても、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。

以上のように、高齢 RA 患者における課題は残されているものの、NinJa2018 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。

3. 介護・福祉・在宅医療現場における関節リウマチ患者支援の充実を目指す研究

当初の計画通り、今年度中にアンケート内容及び実施方法の確定、倫理審査を終了し、次年度冒頭での実施を確定することができた。

アンケート内容の議論の中で、介護、福祉、在宅医療現場における RA 患者の実態及び支援の状況について、様々な立場や経験から貴重な意見が多く聞かれた。特に、本来であれば多職種連携の中核となるべきリウマチ医の介護、福祉、在宅医療に対する知識が不足しているのではないかと、それにより充実した患者支援が実施できていないのではないかという声が聞かれ、当初予定していなかった、リウマチ医へのアンケート調査も実施することとなった。

今回実施する2つのアンケートは、これまでに実施されたことが無い内容となっている。この結果は、今後作成する資料作成や啓発活動に有益な情報をもたらすことが期待される。

4. 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

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。

5. 悪性腫瘍および悪性リンパ腫を発症した関節リウマチ患者における抗リウマチ薬治療の安全性に関する研究

RA に対して MTX や生物学的製剤使用中の悪性腫瘍合併が懸念されているが、今回我々は、悪性腫瘍を合併した関節リウマチ患者における ML のリスク因子を検討し、ML と ML 以外の悪性腫瘍の合併には異なる背景因子が関与していることを明らかにした。MTX の使用は、ML 以外の悪性腫瘍よりも ML の発症と関連を認めたが、生物学的製剤の使用は ML 発症と関連しなかった。NSAIDs の使用と CRP 値も ML の発症と関連していた。このことは疾患活動性のコントロール不良は、ML 以外の悪性腫瘍の発症への影響は少ないが、ML の発症には関与する可能性を示唆した。我々は、ML を合併した患者とその他の悪性腫瘍を合併した患者の治療

の現状も明らかにした。ML を合併した患者では MTX が中止され、IL-6 阻害薬が好んで使用される傾向があった。腫瘍発生前後の疾患活動性は両群で有意差がなかった。RA 患者における ML 発症のリスク因子として年齢と MTX の使用が報告されている。我々の悪性腫瘍コホートにおける ML 合併患者の平均年齢や性別は過去の報告と同様であり、MTX は ML 以外の悪性腫瘍は発生頻度には関連がなく、ML と関連していた。本研究 CDAI は ML のリスク因子とはならなかったが、慢性炎症の持続は関連した可能性がある。NSAIDs の使用も ML の増加と関連した。

E. 結論

研究班初年度の活動の成果として、NinJa を用いた RA 患者の診療実態が明らかとなり、高齢 RA 患者診療における課題も抽出された。また、悪性腫瘍をはじめ様々な併存症を有する高齢 RA 患者における治療戦略の確立に向けた取り組みも進められた。さらに、NDB 及び介護 DB を活用した RA 患者の診療実態および介護・福祉・在宅医療サービスの利用実態の調査のための準備、さらに、介護・福祉・在宅医療現場における RA 患者支援充実に向けたアンメットニーズを調査するアンケートの準備も整った。

次年度は、アンケートの実施、NDB 及び介護 DB の解析、NinJa 及び ATOMM コホートデータの解析を通して、高齢 RA 患者及び介護・福祉・在宅医療現場における RA 患者支援の充実に寄与する研究をさらに推し進めていく。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

別紙・刊行物一覧表のとおり

2. 学会発表

別紙・刊行物一覧表のとおり

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