

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。一般的に、身体機能低下と併存症の増加は、フレイルと要介護と関連することが知られている。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、併存症の増加、身体機能低下に関連する因子を明らかにし、中年期から前期高齢期、後期高齢期への移行期における 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、認知機能の評価し、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. 我々は寛解を達成している高齢者の身体機能低下に年齢とグルココルチコイド(GC)が相互的に関連していることをすでに報告している(Clin Rheumatol 2025 DOI: 10.1007/s10067-025-07599-2)。女性も身体機能低下の関連因子であった。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: 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、東京科学大学、東邦大学医療センター大森病院) のベースラインデータと、京都大学の KURAMA コホートのデータを二次利用し、50 歳以上の RA 患者 883 名を対象とした横断解析を実施した。併存症については、動脈硬化、心血管病変、呼吸器疾患、感染症、骨関節疾患、悪性腫瘍、自己免疫疾患、脳血管病変、消化器疾患、腎疾患について表 1 に示す項目を評価した。併存症に関する項目数をカウントし Comorbidity score と定義した。また、既知の併

存症評価方法として Rheumatic disease comorbidity index (RDCI) を評価した。抑うつは PHQ-2、身体機能は HAQ-DI、認知・意欲・生活機能は DASC8 を用いて評価した。

2. 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った。2021 年度調査の臨床データを使用して、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した。

(倫理面への配慮)

既存のコホート研究 (ATOMM、KURAMA データ二次利用) については倫理申請を終えている。

C. 研究結果

1. ATOMM コホート、KURAMA コホートの解析

解析した RA コホート 883 例の平均年齢 68.2 歳、女性が 84%、SDAI は平均 4.8、MTX が 60.3%、生物学的製剤が 51.2%、GC は 31.7% で使用され、GC 使用者の平均投与量はプレドニゾロン換算で 3.3mg だった (表 2)。併存症の頻度は表 3 に示した。高血圧が 34.5%、脂質異常症が 28.7%、糖尿病が 5.4%、間質性肺疾患が 10.4%、帯状疱疹既往が 31.0%、骨粗鬆症の治療が 33.7%、悪性リンパ腫が 1.9% であった。Comorbidity score の平均は 3.75、RDCI の平均は 1.82 で、両者の相関係数は 0.789 と相関をみとめた。全体の 90.9% が Comorbidity score 1 点以上、79.3% が 2 点以上であり、多疾患併存を有していた。併存症と関連すると思われる臨床的に重要な項目として、年齢、性別、手足レントゲンの Stage、SDAI、MTX の有無、分子標的薬

有無、GCの有無、HAQ-DI、抑うつ、DASC8を独立変数としステップワイズ法で重回帰解析をおこなったところ、年齢、手足レントゲンのStage、MTX未使用、GCの使用、HAQ-DIが併存症の増加と関連した(表4)。臨床的な重要性を考慮して、GC投与群と非投与群でのComorbidity scoreを確認したところ、動脈硬化、呼吸器疾患、骨関連疾患、悪性腫瘍、神経疾患、自己免疫疾患、腎疾患でGC投与群のほうが非投与群よりスコアが高かった。GC投与群280名について、GC曝露期間別に併存症スコアを比較したところ、GC曝露が2年を超える群では、2年以下の群と比較してComorbidity scoreが有意に高かった(図1)。また、骨関連疾患は全併存疾患領域のなかで最も高頻度であり、骨関連系併存症に着目して追加解析を行った。骨関連疾患のComorbidity scoreを4群に分類して比較したところ、スコアが高い群ほど年齢、女性の割合、GC使用率が高く、骨疾患系以外のComorbidity scoreも高値であった(表5)。一方で、GC投与量そのものには群間差を認めなかった。さらに、骨疾患系Comorbidity score 2点以上を従属変数として多変量ロジスティック回帰解析を行ったところ、手足レントゲンのstageベースラインHAQ-DI、筋骨格系以外の併存症スコアが有意に関連した。

2. NinJa コホートの解析

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(表6)。HAQ-DIは、年齢、罹患期間、疾患活動性、関節破壊の程度で調整後も、男性よりも女性で不良であった。HAQ-DIのすべてのドメインで性差がみられ、特に『食事』、『届く範囲』、『握力』、『家事や雑用』で顕著であった。性差がみられたドメインの傾向は、70歳未満の群、70歳以上の群で同様であった。

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の蓄積を評価できると考えられた。併存症の中で、RA以外の筋骨格疾患に関するスコアが最も高く、筋骨格疾患とその他の併存症は互いに関連しながら併存症を増加させ悪循環になっていると考えられた。さらにその悪循環に年齢、関節破壊の進行、MTX未使用、身体機能、とGCの使用が関連していた。

NinJaデータベースを使用した性差とHAQ-DIとの関連から、70歳未満、70歳以上とも女性のほうが、疾患活動性を調整してもHAQ-DIが高いことが

示唆された。

E. 結論

我々の研究により、医学的、科学的根拠をもとに、併存症の蓄積と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。また現在の身体機能正常の指標であるHAQ-DI0.5以下であるが、男性ではHAQ-DIの目標値を女性より低く設定する必要性が示唆された。

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) 入田 泉、杉原 毅彦、橋本 求、松本 拓実、竹中 健智、久保 かなえ、松尾 祐介、木村 直樹、大西 輝、田中 真生、津野 宏隆、南木 敏宏、松井 利浩 関節リウマチ患者における併存症の蓄積に関連する因子の検討 第69回日本リウマチ学会総会・学術集会 ワークショップ, 2025年4月
- 2) 戸倉 雅、平野 史生、長谷川 久紀、杉原 毅彦、當間 重人、保田 晋助、松井 利浩 NinJa データベースを用いた HAQ-DI(Health Assessment Questionnaire-Disability Index)の性差の解析 第69回日本リウマチ学会総会・学術集会 ワークショップ, 2025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 (2 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
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

表2 患者背景

年齢, mean (SD)	68.2 (11.1)
女性, %	84.0
抗 CCP 抗体, %	77.8
SDAI, mean (SD)	4.8 (4.7)
腫脹関節数, mean (SD)	0.7 (1.5)
圧痛関節数, mean (SD)	0.6 (1.2)
患者 VAS, mean (SD), mm	14.1 (20.2)
医師 VAS, mean (SD), mm	4.9 (8.3)
CRP, mean (SD)	0.36 (1.00)
HAQ-DI, mean (SD)	0.46 (0.67)
eGFR, mean (SD)	66.8 (16.6)
MTX, %	60.3
bDMARDs, %	51.1
GC, %	31.7
PSL, mean (SD), mg/day	3.3 (1.9)

表3 併存症頻度

高血圧, %	34.5	骨粗鬆症の治療, %	33.7
脂質異常症, %	28.7	脊椎圧迫骨折, %	9.6
糖尿病, %	5.4	大腿骨頸部骨折, %	4.7
狭心症, %	3.9	その他の骨折, %	19.2
心筋梗塞, %	1.4	固形癌, %	12.1
心不全, %	1.8	悪性リンパ腫, %	1.9
間質性肺疾患, %	10.4	抗がん剤, %	1.0
気道病変, %	4.6	その他の膠原病, %	5.0
過去1年間の感染症の入院歴, %	0.9	脳梗塞, 脳血管障害の入院歴, %	2.3
結核既往, %	3.9	認知症の既往, %	0.6
帯状疱疹既往, %	31.0	胃十二指腸潰瘍, %	14.3
ニューモシスチス肺炎既往, %	1.7	治療要するB型肝炎, %	1.6
NTM 既往あるいは合併, %	2.9	治療要するC型肝炎, %	0.2

表4 Comorbidity scoreと関連する因子（横断的解析、重回帰分析：ステップワイズ法）

	非標準化係数		標準化係数	<i>P</i>
	β	95%CI	ベータ	
定数	-2.018	-3.170 ~ -0.866		0.001
年齢	0.072	0.056 ~ 0.088	0.290	<0.001
Steinbrocker の stage	0.283	0.135 ~ 0.432	0.125	<0.001
MTX 有無	-0.981	-1.318 ~ -0.643	-0.178	<0.001
GC 有無	0.454	0.092 ~ 0.815	0.080	0.014
HAQ-DI $\times$ 8	0.104	0.072 ~ 0.136	0.225	<0.001

表5 骨関節疾患の重症度と臨床像

Comorbidity score (骨関連疾患のみ)	Score 0 n=318	Score 1 n=280	Score 2 n=191	Score 3- 5, n=94	<i>P</i>
年齢, mean (SD), 年	64.8 (12.2)	69.2 (10.0)	70.2 (9.3)	73.2 (10.4)	<0.001
女性, %	77.0	86.1	88.5	92.6	<0.001
GC の使用頻度, %	21.7	32.9	40.3	44.7	<0.001
PSL 使用量, mg/day, (SD)	2.90 (1.70)	3.32 (1.96)	3.47 (2.19)	3.36 (1.68)	0.326
ビスホスホネートの使用 頻度, %	6.6	18.3	31.4	24.5	<0.001
デノスマブの使用頻度, %	6.9	15.8	24.6	43.6	<0.001
PTH 製剤の使用頻度, %	0	0	0.5	3.2	<0.001
骨関連疾患以外の Comorbidity score, mean, (SD)	2.03 (1.94)	2.72 (2.21)	3.09 (2.17)	3.66 (2.52)	<0.001

表6 NinJaコホートの解析対象患者の背景

	解析対象症例 (N=10403)	女性 (N=8221)	男性 (N=2182)
年齢 (歳) 平均±SD	67.41±12.64	66.94±12.93	69.17±11.31
罹患期間(年) 中央値[四分位]	11.00 [5.00, 19.00]	12.00 [6.00, 20.00]	13.00 [6.00, 22.00]
BMI (kg/m ²) 平均±SD	22.48±3.80	22.23±3.84	23.42±3.52
DAS-28-CRP 中央値[四分位]	1.85 [1.38, 2.58]	1.87 [1.39, 2.61]	1.79 [1.36, 2.47]
HAQ-DI 中央値[四分位]	0.25 [0.00, 0.88]	0.25 [0.00, 0.88]	0.00 [0.00, 0.38]
Stage 分類			
I (人)	3734 (35.9%)	2717 (33.0%)	1017 (46.6%)
II (人)	2867 (27.6%)	2211 (26.9%)	656 (30.1%)
III (人)	1756 (16.9%)	1462 (17.8%)	294 (13.5%)
IV (人)	2046 (19.7%)	1831 (22.3%)	215 (9.9%)

図 1

