

「高齢発症関節リウマチのマネジメントに関するコンセンサスステートメント」

「高齢発症関節リウマチのマネジメントに関するコンセンサスステートメント」は、令和3年度採択AMED免疫アレルギー疾患実用化研究事業「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」（通称：LORIS Study 研究班、研究代表者：小嶋雅代）の一環として作成された。原案は高齢発症RA調査委員会（委員長：金子祐子）における3回の審議を経て修正の後、2023年12月13日にJCR理事会に報告され、2024年2月8日にModern Rheumatologyに受理された。

1) コンセンサスステートメント作成の経緯

関節リウマチ（RA）の薬物治療は21世紀に入り飛躍的に向上し、抗リウマチ薬による目標達成に向けた治療を早期から行うことにより、多くの患者で身体機能を改善し、関節破壊の進行を抑制することが可能となった。しかしながら、そのエビデンスは主として65歳未満を対象としたランダム化比較試験（RCT）に基づいており、高齢発症RA患者の初期治療は、主治医がそれらのエビデンスと自らの経験をもとに進めざるをえない状況にある。

近年増加が指摘されている高齢発症RAは、男性患者が比較的多く、肩などの大関節から症状が急激に出現し、非高齢発症RAと同様に関節破壊が進行する^{1)~5)}。一方で、非高齢発症RAに比べ、RF因子陰性の場合が多いなどの特徴があることが知られている^{6)~9)}。高齢発症RA患者においては、治療が不十分であると急速に要介護状態に陥る危険性が特に高く¹⁰⁾、その治療指針の確立は社会的にも喫緊の課題である。

そこで、「関節リウマチ診療ガイドライン2020」¹¹⁾のパネルメンバーを中心に、RA診療の内科・整形外科の専門家、臨床疫学の専門家が集結し、AMEDの支援を受け、研究班（Late-onset Rheumatoid Arthritis Registry〔LORIS〕Study Group）を立ち上げ（表1）、高齢発症RAのレジストリ研究¹²⁾を開始するとともに、高齢発症RAのマネジメントに関するコンセンサスステートメントを作成した¹³⁾。

2) 作成の手順

今回のステートメントでは、65歳以上で発症した高齢発症RA患者の初期治療を取り上げ、以下の3つに分けて作成した。

- ① 治療の前提となる、現在のわが国の治療実態（FACTシート）
- ② 患者・家族を含む治療関係者間で共有が必要と考えられる基本概念（基本的な考え方）
- ③ 今後、エビデンスの検証が必要であるが、エキスパートが望ましいと考える薬物治療の考え方（エキスパートオピニオン）

具体的な手順としては、LORIS Study共同研究者による対面会議とWeb会議を各1回開催し、文献レビューと国内の既存コホート（IORRA, TBCR, NICER-J, KURAMA, CRANE）

の解析結果をふまえたディスカッションののち、メール会議にて修正 Delphi 法を用いて合意形成を図った。9 点満点（1：全く同意できない～9：完全に同意する）で投票し、2 回目の同意の集計結果が平均で 7 点以上あればコンセンサスステートメントとして確定することとした。コンセンサスステートメントの作成に関しては、老年医学の専門家、臨床疫学の専門家、診療ガイドライン作成の専門家、患者団体の役員で構成されるアドバイザリーボード、および日本リウマチ学会 高齢発症 RA 調査委員会の助言を受けた。最終的にすべてのステートメントに対する同意度の平均が 8 点を上回った。確定したステートメント文と同意度の平均を表 2 に示す^{1) 9) 14) ~21)}。

表 1 LORIS Study Group：令和 3 年度採択 AMED 免疫アレルギー疾患実用化研究事業「高齢発症関節リウマチ患者の健康寿命延を目指した治療戦略の確立」研究班構成員*

●研究代表者

小嶋 雅代 国立長寿医療研究センターフレイル研究部 客員研究員
名古屋市立大学 特任教授

●運営委員

針谷 正祥 東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野医学部 教授

川人 豊 京都府立医科大学大学院医学研究科免疫内科学講座 病院教授

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

小嶋 俊久 国立病院機構名古屋医療センター整形外科 手術部長

●分担研究者

浅井 秀司 名古屋大学医学部附属病院整形外科 講師

阿部 麻美 新潟県立リウマチセンター 診療部長

石川 肇 新潟県立リウマチセンター 院長

伊藤 宣 倉敷中央病院整形外科 主任部長

金子 祐子 慶應義塾大学医学部内科学教室（リウマチ・膠原病） 教授

岸本 暢將 杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科 准教授

佐竹 昭介 国立長寿医療研究センターフレイル研究部 部長

田中 榮一 東京女子医科大学医学部内科学講座膠原病リウマチ内科学分野 准教授

西田圭一郎 岡山大学病院運動器疼痛センター 教授・センター長

橋本 求 大阪公立大学大学院医学研究科膠原病内科学 教授

原田 遼三 倉敷スイートホスピタル整形外科 医長

日高 利彦 宮崎善仁会病院リウマチセンター 所長

平田信太郎 広島大学病院リウマチ・膠原病科 教授

松井 和生 手稲溪仁会病院リウマチ膠原病内科 部長

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
松下 功	金沢医科大学リハビリテーション医学科	教授
松本 拓実	河北総合病院リウマチ・膠原病科	副医長
森信 暁雄	京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学	教授

●アドバイザーボード

門永登志栄	公益社団法人日本リウマチ友の会	会長
荒井 秀典	日本サルコペニア・フレイル学会	代表理事
	国立長寿医療研究センター	理事長
梅垣 宏行	名古屋大学大学院医学研究科地域在宅医療学・老年科学	教授
中山 健夫	京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻健康情報学	教授
安藤 昌彦	名古屋大学医学部附属病院先端医療研究センター	データセンター長
鍬塚八千代	名古屋大学医学部附属病院先端医療研究センター	クリニカルデータマネジメント室長
鈴木 啓介	国立長寿医療研究センター	先端医療開発推進センター長

*所属、職名は2023年12月時点.

表2 高齢発症 RA のマネジメントに関するコンセンサステートメント

	① 高齢発症 RA のマネジメントに関する FACT シート*1	同意度 平均
1	近年、65 歳以上の高齢で発症する RA（高齢発症 RA）患者が増加している ¹⁾ 。	8.89
2	高齢発症 RA では、若年 RA に比べて、有害事象の発生頻度が高い ^{14) ~ 19)} 。	8.89
3	高齢発症 RA では、非高齢発症 RA に比べて、MTX をベースとした初期治療が行われる割合が低い ^{4) 9)} 。	8.58
4	高齢発症 RA においても、DMARD を適切に使用した場合、非高齢発症 RA と同程度の臨床的寛解達成割合が期待できる ^{4) 15) 16) 20)} 。	8.16

	② 高齢発症 RA のマネジメントに関する基本的な考え方*2	同意度 平均
1	高齢発症 RA のマネジメントは、疾患活動性だけでなく、暦年齢に、身体機能・意欲・抑うつ・認知機能・日常生活動作を含む総合的な機能評価、併存症・臓器障害、心理・社会・経済的な側面を加味して決定する。	9
2	高齢発症 RA のマネジメントにおいては、併存症や安全性などへの配慮をしつつ、適切な治療調節の機会を逃さないようにする。	9
3	高齢発症 RA のマネジメントにおいては、他科・多職種と連携し、運動・栄養指導も含めた包括的なケアが必要である。	8.45

	③ 高齢発症 RA の薬物治療に関するエキスパートオピニオン*3	同意度 平均
1	高齢発症 RA の初期治療では、安全性に十分配慮しながら MTX を開始し、必要量まで増量することが望ましい ^{16) 21)} 。	8.47
2	血清反応陰性で低疾患活動性の高齢発症 RA の初期治療では、MTX 以外の csDMARD を考慮しても良い ²¹⁾ 。	8.21
3	MTX で治療目標未達成の高齢発症 RA では、安全性に十分配慮しながら、MTX に bDMARD を追加することが望ましい ¹⁶⁾ 。	8.47
4	安全性の理由で MTX 以外の csDMARD を開始し、治療目標未達成の高齢発症 RA では、安全性に十分配慮しながら bDMARD を追加または bDMARD に変更することを考慮しても良い ¹⁴⁾ 。	8.58
5	csDMARD で治療目標未達成の高齢発症 RA では、安全性に十分配慮しながら JAK 阻害薬の使用を考慮しても良い。	8.16
6	高齢発症 RA の初期治療では、副腎皮質ステロイドの使用を必要最小量と	8.37

し、可能な限り 6 か月以内で中止すべきである。

- *1 既存コホートデータで示された実態であり、今後の治療の前提となるもの。
 - *2 エビデンスはないが、高齢発症 RA 治療の基本概念として共有が必要と考えられるもの。
 - *3 現段階ではエビデンスが十分ではなく、レジストリデータでの検証が必要なもの。
- RA：関節リウマチ，MTX：メトトレキサート，DMARD：疾患修飾（性）抗リウマチ薬，csDMARD：従来型合成疾患修飾（性）抗リウマチ薬，bDMARD：生物学的疾患修飾（性）抗リウマチ薬，JAK：ヤヌスキナーゼ

3) ステートメントに関する留意点

本ステートメントは、リウマチ専門医による診療実績が豊富で、他科との連携体制の整った医療機関での治療を前提とし、メトトレキサート（MTX）を用いた初期治療を標準治療として考えた。しかしながら、高齢者は様々な面で個人差が大きく、併存症や認知機能の低下などによるリスク管理の難しさから MTX を用いることができない場合がある。また、家族などからの支援・協力、介護・福祉サービスの利用状況など、本人を取り巻く生活環境も治療選択のうえで考慮する必要がある。これらの環境整備を図ることも、十分な治療効果を得るために重要である。

フレイルとは、加齢に伴い心身の活力が低下した状態であり、要介護の前段階と考えられている²²⁾。RA 患者は、慢性炎症によりサルコペニアに陥りやすく^{23)~25)}、フレイルのハイリスク集団と考えられるが²⁶⁾、日常診療において、RA 患者におけるフレイルの定義および評価方法が確立されていないため、今回のステートメントでは用語として使用することを避けた。代わりに、「基本的な考え方」の第 1 項目において、身体面（身体機能・日常生活動作）、精神面（意欲・抑うつ・認知機能）を含む総合的な機能評価と、心理・社会・経済的な側面を考慮する重要性を示した。「基本的な考え方」の第 3 項目に、「他科・多職種と連携し、運動・栄養指導も含めた包括的ケア」の重要性を示したが、フレイル、サルコペニアを RA の日常診療でどのように評価し、治療介入していくかは、今後の課題である。特に、運動療法・リハビリテーションは患者のニーズも高く、身体機能の維持のため重要と考えられるが、現状では対応できていない施設が多く、プロトコルも確立していない。具体的な評価、および有効な介入方法について、早急に検討を開始すべき課題である。

副腎皮質ステロイド（以下、ステロイド）の使用については、国際的にも意見が分かれるところであり^{27)~29)}、使用期間に関するエビデンスは不十分である³⁰⁾。リウマチ性多発筋痛症様の症状を呈する症例では、長期に使用せざるをえない場合もあるが、ステロイドの使用は感染症^{31)~33)}、骨粗鬆症³⁴⁾、心血管イベント^{14) 35)}などの害のリスクを高めるので、短期で必要最低量の使用を心がけるべきである。「グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン」³⁶⁾の「3~6 か月で椎体骨折のリスクがピークに達する」という記載をふまえ、本ステートメントでは 6 か月を使用期間の目安として示した。今回のステ

ートメントでは取り上げていないが、NSAID の使用方法についても今後検証すべきである。

■文献

- 1) Kato E, et al : Int J Rheum Dis 2017 ; 20 : 839-845.
- 2) van der Heijde DM, et al : J Rheumatol 1991 ; 18 : 1285-1289.
- 3) Mueller RB, et al : Rheumatology (Oxford) 2014 ; 53 : 671-677.
- 4) Murata K, et al : Int J Rheum Dis 2019 ; 22 : 1084-1093.
- 5) Romão VC, et al : Semin Arthritis Rheum 2020 ; 50 : 735-743.
- 6) Boots AM, et al : Nat Rev Rheumatol 2013 ; 9 : 604-613.
- 7) Deal CL, et al : Arthritis Rheum 1985 ; 28 : 987-994.
- 8) Pease CT, et al : Rheumatology (Oxford) 1999 ; 38 : 228-234.
- 9) Matsui T, et al: Mod Rheumatol 2024;34:881-891.
- 10) Sugihara T, et al : Drugs Aging 2016 ; 33 : 97-107.
- 11) 日本リウマチ学会：関節リウマチ診療ガイドライン 2014. メディカルレビュー社 2014.
- 12) Kojima M, et al : BMC Rheumatol 2022 ; 6 : 90.
- 13) Kojima M, et al : Mod Rheumatol 2024; 34:1095-1102.
- 14) Ajeganova S, et al : J Rheumatol 2013 ; 40 : 1958-1966.
- 15) Li, X, et al : Arthritis Res Ther 2022 ; 24 : 255.
- 16) Sugihara, T, et al : Rheumatology (Oxford) 2021 ; 60 : 4252-4261.
- 17) Fleischmann, R, et al : RMD Open 2017 ; 3 : e000546.
- 18) Curtis, JR, et al : Clin Exp Rheumatol 2017 ; 35 : 390-400.
- 19) Bathon, JM, et al : J Rheumatol 2006 ; 33 : 234-243.
- 20) Jinno, S, et al : Rheumatol Int 2020 ; 40:1987-1995.
- 21) Sugihara, T, et al : Rheumatology (Oxford) 2015 ; 54 : 798-807.
- 22) 日本老年医学会：フレイルに関する日本老年医学会からのステートメント. 2014.
https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/20140513_01_01.pdf
- 23) Tam K, et al : J Clin Rheumatol online ahead of print. doi:
10.1097/RHU.0000000000001980.
- 24) Torii M, et al : Mod Rheumatol 2019 ; 29 : 589-595.
- 25) Dietzel R, et al : RMD Open 2022 ; 8 : e002600.
- 26) Germonpré S, et al : Clin Exp Rheumatol 2023 ; 41 : 1443-1450.
- 27) Smolen JS, et al : Ann Rheum Dis 2023 ; 82 : 3-18.
- 28) Fraenkel L, et al : Arthritis Rheumatol 2021 ; 73 : 1108-1123.
- 29) 日本リウマチ学会編：関節リウマチ診療ガイドライン 2020. 診断と治療社, 2021.
- 30) Bergstra SA, et al : Ann Rheum Dis 2023 ; 82 : 81-94.

- 31) George MD, et al : Ann Intern Med 2020 ; 173 : 870-878.
- 32) Dixon WG, et al : Ann Rheum Dis 2012 ; 71 : 1128-1133.
- 33) Widdifield J, et al : Arthritis Care Res (Hoboken) 2013 ; 65 : 353-361.
- 34) Abtahi S, et al : Rheumatology (Oxford) 2022 ; 61 : 1448-1458.
- 35) Widdifield J, et al : J Rheumatol 2019 ; 46 : 467-474.
- 36) 日本骨代謝学会グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン作成委員会（委員長 田中良哉）編：グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン 2023. 南山堂 2023.