Factors associated with impaired physical function in elderly rheumatoid arthritis patients who had achieved low disease activity

低疾患活動性を達成した高齢関節リウマチ患者における身体機能低下に関連する因子の検討

小宮　陽仁

関節リウマチ（RA）では、メトトレキサート（MTX）などの従来型合成抗リウマチ薬（csDMARDs)、生物学的製剤（bDMARDs)、分子標的合成抗リウマチ薬（tsDMARDs）を用いた治療戦略により、寛解または低疾患活動性（LDA）の達成が治療目標となっています。高齢者の身体機能低下は、身体的虚弱の進行とそれに伴う寿命の低下と関連しているため、身体機能正常化は高齢 RA 患者にとって重要です。一般に RA の身体機能関連因子として疾患活動性、関節破壊、加齢、依存症が関連することが報告されています。私たちは疾患活動性が低疾患活動性以下にコントロールされ、関節破壊の程度が軽度の RA 患者において、中年期、前期高齢期、後期高齢期の患者の身体機能低下に関わる因子は、年齢によって異なるのではないかと考えました。

我々の研究では、本邦の関節リウマチ患者に対する多施設観察データベースである National Database of Rheumatic Diseases in Japan（NinJa)の 2017 年度調査に収集したデータを用いて、55－65 歳、65－75 歳、75－85 歳の各年齢層おいて、身体機能低下（評価方法として HAQ-DI を用いています）に関わる因子を横断的に検討しました。

NinJa データベースに 15,185 名の患者が含まれ、61.8%が 65 歳以上の高齢者でした。55 歳から 84 歳の 11,673 名中、simple disease activity index（SDAI)低疾患活動性が 31.4%、SDAI 寛解を 27.4%に認め、Steinbrocker 分類で Stage I/II で SDAI 11 以下の 3708 名を解析対象としました。55－65 歳、65－75 歳、75－85 歳の各年齢層の患者背景を Table 1 に示します。加齢とともに抗ＣCP 抗体の陽性率が低下し、75-84 歳の RA は疾患活動性が高く、MTX と TNF 阻害薬の使用割合が低下し、グルココルチコイド(GC)の使用割合が高いことが示されました。

各年齢層で寛解達成患者と低疾患活動性の患者における身体機能低下(HAQ-DI >0.5 と定義)の割合を表 2 に示します。中年期の患者のみでなく、65－75 歳、75－84 歳の患者でも寛解達成者のほうが低疾患活動性の患者より身体機能低下の割合が有意に低く、身体機能低下の観点から高齢者においても寛解が理想的な治療目標であることが示唆されました。

各年齢層で HAQ-DI >0.5 と HAQ-DI ≤0.5 の RA 患者の臨床像を比較し、各年齢相ごとに身体機能低下と関連している因子を検討しました（Table 3)。75－85 歳の RA 患者で、身体機能が低下している患者は身体機能正常の患者と比較して、年齢が高く、女性が多く SDAI が高値で、入院を要する依存症を多く認めました。使用薬剤では、身体機能低下例のほうが MTX の使用割合が低く、bDMARD と GC の使用割合が高かったです。55－65 歳、65－75 歳の患者では、MTX 使用割合は身体機能低下の有無にかかわらず同程度でした。GC は 65－75 歳の患者では身体機能が低下している患者で投与割合が高く、55－65 歳の患者では身体機能に関係

なく GC 使用割合は同程度でした(Table 3)。各年齢相で、身体機能低下(HAQ-DI>0.5)との関連を多変量解析で検討しました(Table 4)。疾患活動性と身体機能低下との関連は全年齢層に認め、年齢は前期高齢者と後期高齢者で身体機能低下と関連し、中年期では関連しませんでした。薬剤との関連に関しては、後期高齢者のみで MTX と GC が身体機能低下と統計学的に有意に関連しました。

以上より、この研究では、疾患活動性が低疾患活動性あるいは寛解で Steinbrocker Stage 分類 I/II の患者において、中年期、前期高齢期、後期高齢期の患者の身体機能低下に関わる因子は、年齢によって異なることを示すとともに、疾患活動性と身体機能低下との関連は年齢に関係なく認めることを明らかにしました。このことは、後期高齢者、前期高齢者ともに寛解は適切で理想的な目標であることを示唆すると考えられました。一方で後期高齢者では GC 使用割合が多く、MTX 使用割合が低いという問題点があり、そのことが後期高齢者の身体機能低下と関連していることが示唆されました。

（文責：杉原　毅彦）

https://doi.org/10.1093/mr/roac151

Table 1. Characteristics of middle-aged, young-old, and old-old patients in SDAI ≤11 (SDAI LDA or remission).

	Middle age ($n=1107$)	Young old ($n=1648$)	Old old ($n=953$)	P value
Age, year, mean (SD)	60.0 (2.9)	69.4 (2.8)	78.6 (2.7)	<.001
Duration of disease, year, median (IQR)	6 (3–10)	7 (3–11)	7 (3–12)	.028
Gender, female, %	75.1	69.8	70.4	.006
Body mass index, mean (SD)	22.7 (3.7)	22.7 (3.5)	22.3 (3.3)	.016
ACPA positive, %	68.2	64.7	56.1	<.001
Tender joint count, median (IQR)	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)	.073
Swollen joint count, median (IQR)	0 (0–0)	0 (0–0)	0 (0–1)	.751
Large joint involvement, %	12.7	11.6	16.1	.036
Patient VAS, 0–10 cm, median (IQR)	1.0 (0.3–2.1)	1.0 (0.3–2.8)	1.3 (0.5–2.7)	<.001
Physician VAS, 0–10 cm, median (IQR)	0.7 (0.2–1.2)	0.6 (0.2–1.1)	0.7 (0.3–1.2)	.431
CRP, mg/dl, median (IQR)	0.10 (0.05–0.28)	0.12 (0.06–0.30)	0.14 (0.06–0.38)	<.001
SDAI, median (IQR)	2.83 (1.07–5.38)	2.58 (1.09–5.17)	3.00 (1.36–6.04)	<.001
CDAI, median (IQR)	2.50 (1.00–5.00)	2.30 (0.90–4.80)	2.70 (1.10–5.60)	.003
DAS28-CRP, mean (SD)	1.80 (0.60)	1.79 (0.58)	1.88 (0.61)	<.001
HAQ-DI, median (IQR)	0 (0–0.25)	0 (0–0.35)	0.25 (0–0.75)	<.001
EuroQol 5-Dimension, mean (SD)	0.86 (0.16)	0.85 (1.7)	0.78 (0.18)	<.001
Serum creatinine, mg/dl, median (IQR)	0.66 (0.57–0.76)	0.68 (0.58–0.81)	0.72 (0.60–0.86)	<.001
NSAIDs, %	31.6	30.7	29.0	.418
MTX, %	74.1	67.1	52.5	<.001
bDMARDs, %	19.8	17.6	16.2	.093
TNFi, %	10.7	9.1	7.5	.035
tsDMARDs, %	1.8	1.8	0.9	.159
GCs, %	20.8	25.4	32.6	<.001
Salazosulfapyridine, %	19.1	20.1	25.4	.002
Tacrolimus, %	8.2	9.9	12.9	.002
Bucillamine, %	7.8	10.3	12.9	.001
Iguratimod, %	7.6	6.3	7.5	.315
All hospitalization, %	3.9	7.0	10.5	<.001
Infectious disease hospitalization, %	0.5	1.6	2.5	.001
Osteoporosis hospitalization, %	0.2	0.5	1.1	.011
Cardiac disease hospitalization, %	0.2	0.4	0.3	.542
ILD hospitalization, %	0.2	0.5	0.6	.272
Cerebrovascular disease hospitalization, %	0.0	0.5	0.6	.043
Malignancy, %	0.6	1.6	1.6	.056

The P values were two tailed, and the level of significance was set at P <.05.
ACPA: anticitrullinated protein antibody, ILD: interstitial lung disease, IQR: interquartile range, NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, SD: standard deviation, TNFi: tumour necrosis factor inhibitor, VAS: visual analogue scale.

Yoji Komiya, et al. Mod Rheumatol 2024;34(1):60–67,Table 1

Table 2. The proportion of HAQ nonremission divided by remission on SDAI, CDAI, or DAS28-CRP among patients achieving SDAI LDA at Stage I/II.

Middle age	SDAI ≦3.3 ($n=613$)	SDAI >3.3 ($n=494$)	*P* value	CDAI ≦2.8 ($n=592$)	CDAI >2.8 ($n=515$)	*P* value	DAS28-CRP <2.3 ($n=865$)	DAS28-CRP ≧2.3 ($n=241$)	*P* value
HAQ >0.5, %	3.5	19.0	<.001	3.5	18.4	<.001	7.6	20.7	<.001
Young old	SDAI ≦3.3 ($n=952$)	SDAI >3.3 ($n=696$)	*P* value	CDAI ≦2.8 ($n=937$)	CDAI >2.8 ($n=711$)	*P* value	DAS28-CRP <2.3 ($n=1316$)	DAS28-CRP ≧2.3 ($n=328$)	*P* value
HAQ >0.5, %	7.6	24.0	<.001	7.2	24.2	<.001	11.0	28.7	<.001
Old old	SDAI ≦3.3 ($n=513$)	SDAI >3.3 ($n=440$)	*P* value	CDAI ≦2.8 ($n=504$)	CDAI >2.8 ($n=449$)	*P* value	DAS28-CRP <2.3 ($n=710$)	DAS28-CRP ≧2.3 ($n=243$)	*P* value
HAQ >0.5, %	17.3	45.9	<.001	17.5	45.2	<.001	24.5	48.1	<.001

Yoji Komiya, et al. Mod Rheumatol 2024;34(1):60–67,Table 2

Table 3. Characteristics of each age group of the patients in both SDAI ≤11 (SDAI LDA or remission) and Stage I/II with normal physical function and those without.

	55–64 years			65–74 years			75–84 years		
	HAQ ≦0.5 ($n=991$)	HAQ >0.5 ($n=116$)	*P* value	HAQ ≦0.5 ($n=1409$)	HAQ >0.5 ($n=239$)	*P* value	HAQ ≦0.5 ($n=662$)	HAQ >0.5 ($n=291$)	*P* value
Age, year, mean (SD)	60.0 (2.9)	60.0 (3.0)	.153	69.3 (2.8)	70.0 (2.9)	.001	78.3 (2.6)	79.5 (2.8)	<.001
Duration of disease, year, median (IQR)	6 (3–10)	7 (3–13)	.879	7 (3–11)	10 (5–16)	.038	7 (4–14)	8 (4–13)	.374
Gender, female, %	73.6	88.8	<.001	68.1	80.0	<.001	68.4	74.9	.025
Body mass index, mean (SD)	22.6 (3.6)	23.5 (4.5)	.025	22.7 (3.4)	22.7 (4.0)	.999	22.3 (3.1)	22.4 (3.7)	.569
ACPA positive, %	69.0	60.8	.268	64.6	65.2	1.000	53.7	61.9	.107
Tender joint count, median (IQR)	0 (0–1)	1 (0–2)	<.001	0 (0–0)	0 (0–1)	<.001	0 (0–1)	0 (0–1)	<.001
Swollen joint count, median (IQR)	0 (0–0)	0 (0–1)	.100	0 (0–0)	0 (0–1)	.554	0 (0–0)	0 (0–1)	.655
Large joint involvement, %	11.5	23.3	.001	9.2	25.9	<.001	13.9	21.05	.007
Patient VAS, 0–10 cm, median (IQR)	0.9 (0.3–2.0)	2.9 (1.7–4.5)	<.001	0.8 (0.2–1.9)	2.7 (1.2–4.2)	<.001	0.9 (0.3–2.0)	2.4 (1.1–4.5)	<.001
Physician VAS, 0–10 cm, median (IQR)	0.6 (0.2–1.1)	1.1 (0.7–1.8)	<.001	0.6 (0.2–1.0)	1.0 (0.5–1.6)	<.001	0.6 (0.2–1.0)	1.0 (0.5–1.6)	<.001
CRP, mg/dl, median (IQR)	0.1 (0.05–0.28)	0.12 (0.06–0.39)	.068	0.12 (0.05–0.30)	0.13 (0.06–0.30)	.339	0.11 (0.05–0.33)	0.20 (0.07–0.52)	<.001
SDAI, median (IQR)	2.47 (1.02–5.00)	5.78 (3.92–8.24)	<.001	2.29 (0.97–4.66)	5.41 (2.80–7.80)	<.001	2.35 (1.11–4.82)	5.63 (2.70–8.24)	<.001
SDAI remission, %	59.6	19.0	<.001	62.5	30.1	<.001	64.0	30.6	<.001
CDAI, median (IQR)	2.20 (0.80–4.60)	5.60 (3.70–7.78)	<.001	2.00 (0.75–4.30)	5.10 (2.60–7.50)	<.001	2.00 (0.90–4.33)	5.00 (2.30–7.40)	<.001
CDAI remission, %	57.6	18.1	<.001	61.7	28.0	<.001	62.8	30.2	<.001
DAS28-CRP, mean (SD)	1.75 (0.58)	2.22 (0.63)	<.001	1.73 (0.56)	2.10 (0.60)	<.001	1.76 (0.56)	2.15 (0.63)	<.001
DAS28-CRP remission, %	80.7	56.9	<.001	83.3	60.7	<.001	81.0	59.8	<.001
Serum creatinine, mg/dl, median (IQR)	0.66 (0.57–0.77)	0.61 (0.54–0.75)	.056	0.69 (0.59–0.81)	0.66 (0.53–078)	.007	0.71 (0.61–0.86)	0.72 (0.58–0.89)	.79
NSAIDs, %	29.9	46.6	<.001	29.5	38.1	.005	26.0	35.7	.002
MTX, %	64.6	69.8	.265	67.6	64.4	.372	59.2	37.1	<.001
bDMARDs, %	19.3	24.1	.219	16.6	23.4	.008	13.9	21.3	.003
TNFi, %	10.9	9.5	.752	9.1	9.2	.904	7.4	7.6	1.000
tsDMARDs, %	1.5	4.3	.05	1.6	3.3	.115	1.1	0.7	.730
GCs, %	20.0	27.6	.069	23.9	34.3	.001	26.9	45.7	<.001
All hospitalization, %	0.3	0.9	.01	6.1	12.6	.001	7.9	16.5	<.001
Infectious disease hospitalization, %	0.1	0.0	–	1.1	4.2	.002	1.4	5.2	.001

ACPA: anticitrullinated protein antibody, IQR: interquartile range, NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, SD: standard deviation, TNFi: tumour necrosis factor inhibitor, VAS: visual analogue scale.

Yoji Komiya, et al. Mod Rheumatol 2024;34(1):60–67,Table 3

Table 4. Factors associated with impaired physical function in each age group of the patients achieving LDA at Stage I/II.

	55–64 years				65–74 years				75–84 years			
	Odds ratio	95% CI		*P value*	Odds ratio	95% CI		*P value*	Odds ratio	95% CI		*P value*
Age (per 1-year increment)	0.98	0.91	1.05	.483	1.10	1.04	1.16	.001	1.14	1.08	1.21	<.001
Gender (female)	2.91	1.57	5.40	.001	2.15	1.50	3.08	<.001	1.57	1.10	2.23	.013
SDAI (per 1.0 increment)	1.34	1.25	1.43	<.001	1.30	1.24	1.37	<.001	1.29	1.22	1.36	<.001
NSAIDs	1.37	0.89	2.10	.150	1.12	0.82	1.52	.488	1.30	0.93	1.83	.125
GCs	0.92	0.56	1.49	.720	1.34	0.97	1.85	.074	1.68	1.21	2.33	.002
MTX	0.89	0.56	1.41	.620	0.92	0.67	1.26	.615	0.45	0.33	0.63	<.001
bDMARDs	1.34	0.81	2.20	.256	1.60	1.12	2.29	.011	1.49	0.99	2.25	.058
All hospitalization	2.33	1.01	5.36	.046	1.77	1.09	2.87	.021	1.53	0.95	2.48	.083

Multivariable logistic regression models for factors associated with impaired physical function.
Covariates: age, gender, SDAI, NSAID use, GC use, MTX use, bDMARD use, and all hospitalization.
CI: confidence interval, NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Yoji Komiya, et al. Mod Rheumatol 2024;34(1):60–67,Table 4

Copyright (c) Japan College of Rheumatology All rights reserved.