

高齢 RA 患者の注意すべき合併症（肝・腎機能障害、認知症など）

国家公務員共済組合連合会浜の町病院 膠原病内科

吉澤 誠司

（2017 年 第 18 回博多リウマチセミナー）

はじめに

近年の治療進歩に伴い、関節リウマチ（RA）患者の予後は著明に改善した。また、RA 発症年齢の高齢化も報告されており、寿命の延長も伴って、高齢 RA 患者は増加傾向にある¹⁾。高齢 RA 患者では、身体機能の低下や肝・腎機能、肺機能低下などから治療の副作用が出やすく、老化による合併症も少なくない。高齢 RA 患者の特徴と合併症など診療上の注意点について以下に述べる。

1. 高齢 RA 患者の特徴

高齢 RA 患者は、比較的若年で発症し罹病期間が長い younger-onset rheumatoid arthritis (YORA) と高齢 (60 あるいは 65 歳以上) で発症し比較的罹病期間が短い elderly-onset rheumatoid arthritis (EORA) とに分類されている²⁾。YORA と比較して、EORA の初発症状は急性発症の膝・肩関節などの大関節炎が多く、発熱や体重減少などの全身症状を伴い、リウマチ性多発筋痛症様の症状を呈することもある。また、リウマトイド因子や抗 CCP 抗体の陽性率が低いと報告されている。臨床的には YORA と EORA で差があるが、いずれの群でも疾患活動性をコントロールしなければ、関節破壊が進行し、予後不良となることは明確である。リスクとベネフィットを考慮して治療方針を決定する必要がある。

表 1 YORA と EORA の比較

	YORA	EORA
発症年齢	60 歳未満	60 歳以上
経過	緩徐	しばしば急性
罹患関節	末梢関節が中心	しばしば肩、膝など大関節
全身症状	軽度	強い
血清反応陽性 (RF・ACPA)	約 80%	約 50～70%

高齢者の一般的注意事項

- 実年齢と身体年齢の乖離

“successful aging” と “unsuccessful aging”

- Frailty³⁾

加齢に伴う様々な機能低下や生理的な予備能力の低下によって健康障害を招きやすい状態

- 加齢による臓器の生理的機能の低下

例：腎機能低下

一般的に高齢者は腎機能が低下し、しばしば薬物排泄遅延が認められる。血清クレアチニン（Cr）値は筋肉量を反映しており、高齢者、特に RA 患者は筋肉量が低下していることから、血清 Cr 値が成人の正常範囲内であっても、腎機能（GFR）が低下していることがあり、注意が必要である。

- 易感染性

高齢であること自体が、感染症罹患率および死亡率を増加させる因子である。

- 薬剤のクリアランス・体内動態の変化（血中濃度の上昇）

薬物代謝酵素である CYP450 の活性が低下

血清アルブミン減少による遊離薬物濃度の上昇、

総水分量や筋肉量の低下による薬剤の分布容積の減少で、血中濃度が増加しやすい

- 複数の合併症による多剤併用（薬物相互作用）の機会の増加

2. 高齢 RA 患者の合併症管理

高齢者 RA では感染症、慢性呼吸器疾患（間質性肺炎、COPD）、心血管病変、慢性腎臓病、糖尿病、骨粗鬆症、消化管潰瘍、変形性関節症、認知機能低下、サルコペニアなど多彩な合併症を呈する。合併症を発症する背景には、RA 自体に関連する合併症、薬剤に関連する合併症、老化に伴う合併症が複雑に絡み合っており、個々の患者で合併症の背景を考察し、内科的管理を行う必要がある。主な合併症のマネジメントに関して以下に概説する。

1) 感染症

高齢者 RA では、加齢に伴う免疫機能の低下以外に、糖尿病、肝硬変、悪性腫瘍などの合併によっても免疫機能は低下する。易感染性の原因となるような他の基礎疾患、気道や尿路の慢性感染症の存在を治療前に検討する必要がある。また、RA による ADL の低下やステロイド、免疫抑制剤、生物学的製剤の使用により感染症のリスクがさらに増加する点にも注意が必要である。

合併する感染症としては、呼吸器感染症（細菌性肺炎）、蜂窩織炎や帯状疱疹などの皮膚・軟部組織の感染症を高頻度に認める。RA 患者が肺炎で入院する頻度は年齢が上がるごとに上昇し、10 歳上がるごとに 30% リスクが増加するとの報告がある⁴⁾。間質性肺炎や細気管支炎など既存の肺病変は、感染症の母地になりやすく、肺炎・重症感染症のリスク因子であり、さらなる注意が必要である。

結核

結核の感染の既往がある患者は、TNF 阻害剤投与中に再活性化し、結核を発症するリスクが高くなることおよび予防投与の重要性は、本邦における市販後調査で明らかとなった⁵⁾。結核が発症した場合、粟粒結核などの肺外結核で発症することが多いため、要注意である。日本の高齢者で特に 70 代、80 代は

結核流行期に出生した世代であり、若い時の結核患者との接触歴や X 線上での胸膜肥厚など陳旧性肺結核の所見など潜在性結核の可能性を評価し、イソニアジドによる化学療法について十分に検討する必要がある。

ニューモシスチス肺炎 (PCP)

PCP 発症のリスク因子として、高齢者、副腎皮質ステロイド併用 (PSL6 mg以上)、既存の肺疾患が報告されている⁶⁾。リスク因子を多く持つほど、PCP の発症率が高くなることが示されている。ST 合剤による PCP の予防効果はきわめて高く、高齢者 RA 患者はこれらのリスク因子を 2~3 もっていることが多いため、予防投与について十分に検討する必要がある。

2)冠動脈疾患

加齢に合併することが多い糖尿病、高血圧、脂質異常など古典的な動脈硬化のリスク因子とは独立して、RA 自体が関連して動脈硬化が進行し心血管イベントが増加することが報告されている⁷⁾。RA の動脈硬化性疾患合併あるいは死亡の予測因子として、疾患活動性、関節破壊の進行、関節外病変が報告されており⁸⁾、罹病期間の長い高齢 RA では冠動脈疾患合併について留意する必要がある。

3)腎機能障害

加齢による潜在的な腎機能低下に加え、感冒、低アルブミン血症などから脱水を契機に腎機能が更に低下する場合がある。MTX は 90%以上が腎排泄であり、腎機能の悪化で血中濃度が上昇し、容量依存性の副作用である口内炎、食欲不振、全身倦怠感、骨髄抑制が出現することがあり、MTX 服用中の高齢者が発熱、食欲低下などを来した場合は、原因疾患に関係なく MTX を休薬したほうが安全である。

4)肝障害

MTX などによる薬剤性肝障害が多いが、併用されている薬剤が原因の場合もある。B 型肝炎ウイルス (HBV) などウイルス性肝炎の確認は必須であり、HBc 抗体あるいは HBs 抗体陽性の頻度は年齢とともに増加することが報告されている。特に MTX あるいは生物学的製剤で治療中の場合は、頻度が少ないと予想されるが、HBV の再活性化も鑑別に考えておく必要がある。

5)認知機能低下

症状が安定していた高齢 RA で疾患活動性の悪化が認められた場合、潜在的な認知機能低下の進行で薬剤の自己管理ができなくなり服用を忘れていることが関連していることがある。また MTX の場合、逆に過量に服用したために MTX の血中濃度が上昇し、口内炎、食欲低下や全身倦怠感が出現し、骨髄抑制による白血球減少から重篤感染症が誘発されることもある。生物学的製剤の自己注射を継続している高齢 RA においてもこの点に注意が必要である。

6)ステロイド併用

合併症ではないが、EORA では急性発症で炎症が強い例が多く、また高齢 RA 患者ではさまざまな合併症のために他の薬剤の使用が困難で、治療を少量ステロイド投与に頼ることが多い。ステロイドの抗

炎症作用によって症状は劇的に改善するが、副作用として感染症や骨粗鬆症が問題となる。早期の高齢 RA (EORA) に対するステロイドの使用は、DMARDs が奏功するまでの救済的役割として使用し、可能な限り漸減中止を目指すことが基本となる。罹病期間が長い進行期の高齢 RA 患者 (YORA) では、長期にステロイドを服用しているため、中止困難例があり、感染症や骨粗鬆症など副作用のマネジメントが重要となる。

おわりに

高齢 RA 患者は増加傾向にあり、今後も増えることが予想される。高齢 RA 患者の特徴のひとつとして、疾患自体に関連する合併症、薬剤に関連する合併症、老化に伴う合併症など複数の合併症を有する点から、“multimorbidity”の概念が提唱されている⁹⁾¹⁰⁾。高齢 RA 患者を効果的かつ安全に治療するためには、その特徴を十分に理解・把握し、適切な治療が行われるよう慎重に対応することが重要である。

文献

- 1) Imanaka T, et al: Increase in age at onset of rheumatoid arthritis in Japan over a 30 year period. *Ann Rheum Dis* 56: 313-316, 1997.
- 2) Deal CL et al.: The clinical features of elderly-onset rheumatoid arthritis: a comparison with younger-onset disease of similar duration. *Arthritis Rheum*; 28: 987-94, 1985
- 3) Lang, PO, Michel, JP and Zekry, D: Frailty syndrome: a transitional state in a dynamic process. *Gerontology* 55: 539-49, 2009
- 4) Wolfe F, et al.: Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying anti-rheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis and Rheum* 54: 628-34, 2006.
- 5) Takeuchi T, et al: Post marketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 67: 189, 2008
- 6) Harigai M, et al.: Pneumocystis pneumonia associated with infliximab in Japan. *N Engl J Med* 357: 1874-76, 2007.
- 7) Maradit-Kremers, H et al.: Increased unrecognized coronary heart disease and sudden death in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 52: 402-11, 2005.
- 8) Maradit-Kremers, H et al.: Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 52: 722-32, 2005.
- 9) Boots, A.M.H., et al: The influence of aging on the development and management of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 9: 604-13, 2013.
- 10) Radner, H, et al.: Multimorbidity and rheumatic conditions – enhancing the concept of comorbidity. *Nat Rev Rheumatol* 10: 252-6, 2014.