

## 一話 題一

## 関節リウマチはもはや高齢者の疾患か？

日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野  
桑名 正隆

## はじめに

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) は多関節炎を主徴とする慢性炎症性疾患で、その主病変は関節滑膜の炎症と細胞増殖で、持続すると軟骨、骨の破壊を生じ、関節変形に至る。病初期は炎症に伴う痛み、こわばりが主体だが、関節破壊が進行すると非可逆的な著しい日常生活動作 (activities of daily living : ADL)、生活の質 (quality of life : QOL) の低下をきたす。さらに、慢性炎症が長期に渡って持続すれば、二次性アミロイドーシス、さらに感染症、心血管イベント、悪性腫瘍など合併症リスクが高まり、生命予後も悪化する。RA 診療は最近 20 年間で飛躍的に進歩し、早期に診断、治療介入することで滑膜炎を速やかに沈静化し、関節破壊や機能障害の進行を防止する治療戦略が定着した<sup>1</sup>。臨床症状の改善のみならず、関節破壊の抑制を介して長期予後を改善する治療目標の実現のため、日々の診療では臨床的寛解を速やかに導入し、それを長期間維持する専門的治療が求められている。アウトカム改善のエビデンスが蓄積されているが疾患修飾性抗リウマチ薬 (disease-modifying anti-rheumatic drugs : DMARDs) が治療薬として用いられ、特にメトトレキサートや炎症性サイトカインやそのシグナルを標的とした分子標的薬 (生物学的製剤、低分子化合物) が中心となっている<sup>2</sup>。これら診療体系の革新的進歩により、多くの症例で発症前と同様の生活、仕事、趣味ができるようになっていく。一方で、合併症、社会的背景などにより治療の進歩による恩恵を十分に享受できない例も存在し、その代表が高齢者である。

## RA 発症の高齢化

かつて RA は 20~40 歳代の女性に多い疾患とされてきた。実際に 2000 年前後に実施された疫学調査では 60 歳未満の発症が 80% 以上を占めていた。最近のわが国のコホートをみると、新規発症例に限ると 60 歳以上での発症が 60% 以上であることが報告されている<sup>3</sup>。日本医科大学付属病院での集計でも平均発症年齢は 65 歳、60 歳以上の発症が全体の 65% を占めており、RA 発症年齢の高齢化が急速に進行している。元来、欧米では 60 歳以上で発症する例を高年齢発症 RA (elderly-onset RA : EORA) と呼び、RA の特殊病型として扱ってきた。60 歳未満での発症例と

比較して、EORA では男性例が多く、亜急性~急性発症、肩や股関節など大関節罹患、微熱や体重減少など全身症状を伴い、炎症反応が高く、リウマトイド因子や抗 CCP 抗体の陽性率が低いことが報告されてきた<sup>4</sup>。EORA は関節滑膜炎により軟骨、骨の破壊を生じる RA としての特徴を有し、高齢者特有のリウマチ性疾患であるリウマチ性多発筋痛症 (polymyalgia rheumatica : PMR) や RS3PE (remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema) 症候群に類似した徴候を併せもつ病型である。EORA、PMR、RS3PE 症候群はいずれも高齢者で亜急性~急性に発症し、微熱や疼痛のため ADL の顕著な低下をきたす疾患だが、診療においてその鑑別が難しいケースにしばしば遭遇する。しかし、EORA では DMARDs による治療を速やかに導入しなければ関節破壊が進行するのに対し、PMR や RS3PE では少量ステロイドへの反応が良好で関節破壊を認めない。そのため、専門医による速やかな鑑別がきわめて重要で、診断することなく安易なステロイド使用は避けるべきである。

## EORA 治療の課題

高齢者では肝、腎、肺、心、代謝、筋骨格系、免疫などの生理機能の低下、複数の合併症を有してポリファーマシーの場合が多く、さらに要介護など社会的弱者などの背景を有することから、RA で確立されている治療体系での治療は困難な場合が多い。メトトレキサートなど低分子化合物は薬剤代謝、排泄機能の低下から有害事象のリスクが上がり、免疫抑制作用のある免疫抑制薬や分子標的薬の投与では肺炎などの重篤感染症のリスクが高まる。そのため、合併症をはじめとする高齢者特有の背景に留意し、個々の症例でリスク、ベネフィットを勘案して治療目標や薬剤選択をする必要がある。原則として早期診断、治療開始により、速やかに疾患活動性を抑えることがゴールになるが、高齢者では ADL を維持するために必要な低疾患活動性を目標設定とせざるを得ない場合もある<sup>4</sup>。特に高齢者におけるステロイド使用は、生理機能の低下から感染症、骨折など重篤な合併症をたやすく引き起こしアウトカムを悪化させることから、その使用は避けるべきである。一方、高齢者では ADL 低下に伴う不動により急速に運動器や認知機能の低下が進行し、たやすく寝たきりになってしまう。そのため、ADL 障害を伴う EORA は速やかに改善が必要な "Medical emergency" との認識が必要である。EORA では画一的な治療ではなく、合併症、社会的背景も勘案した個別医療の実践が必要である。

## おわりに

RA はもはや PMR や RE3PE 症候群と同様に高齢者のリウマチ性疾患といっても過言ではない。RA の発症機転

として遺伝素因に加えて喫煙、歯周病などの環境要因が明らかにされている。わが国の急速な高齢化に加えて、若年層の喫煙率の低下、口腔内衛生の改善などが複合的に作用して疾患そのものの疫学が大きく変貌していると考えられる。今後も増え続けるであろう EORA に対し、専門医への早期紹介、治療アルゴリズムの策定が喫緊の課題である。

#### 文 献

1. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, et al: Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 631-637.
2. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, et al: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 960-977.

3. Murata K, Ito H, Hashimoto M, et al: Elderly onset of early rheumatoid arthritis is a risk factor for bone erosions, refractory to treatment: KURAMA cohort. *Int J Rheum Dis* 2019; 22: 1084-1093.
4. Sugihara T, Harigai M: Targeting low disease activity in elderly-onset rheumatoid arthritis: current and future roles of biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Drugs Aging* 2016; 33: 97-107.

(受付：2019年12月13日)

(受理：2020年1月9日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。