高齢発症関節リウマチ症例の治療に関する検討

高井 千夏¹⁾²⁾ 小林 大介¹⁾²⁾ 伊藤 聡¹⁾ 村澤 章¹⁾
 和田 庸子²⁾ 成田 一衛²⁾ 中園 清¹⁾

要 約

目的：当院における高齢発症関節リウマチ（RA）症例の初期治療と臨床経過を明らかにする。**方法：**1. 80歳以上でRAを発症した55例（高齢発症群）の診断時背景、初期治療内容、治療反応性、合併症を調査し、40～59歳で発症した119例（非高齢発症群）と比較した。2. 80歳以上でRAを発症し当院で生物学的製剤を導入された19例の導入時背景、治療反応性、合併症を調査した。**結果：**1. 高齢発症群の診断時平均DAS28-ESR(DAS)、HAQ-DI(HAQ)は非高齢発症群より有意に高かった(4.91 ± 1.31 vs 4.41 ± 1.47 , $p=0.043$, 1.2 ± 0.9 vs 0.5 ± 0.6 , $p<0.01$)。高齢発症群では初期治療として87.3%に従来型合成抗リウマチ薬(csDMARDs)が使用されたがMTX使用例はなかった。56.4%にプレドニゾロン(PSL)が使用され非高齢発症群より有意に高率であった($p<0.01$)。3. 6カ月後両群ともDAS, HAQは有意に低下したがHAQは高齢発症群で高かった。PSL導入例31例は非導入例24例に比べ3カ月でDAS, HAQが有意に大きく低下した(Δ DAS: 2.55 ± 1.83 vs 1.83 ± 1.23 , $p<0.01$, Δ HAQ: 0.9 ± 1.0 vs 0.3 ± 0.6 , $p=0.027$)。感染症合併は高齢発症群で多かった。2. 19例の導入時DASは 4.93 ± 1.17 , HAQは 1.5 ± 1.0 であった。このうち6カ月間観察できた15例のDAS, HAQは6カ月後有意に低下した。**考察：**当院では高齢発症例でMTX使用率が低く大部分はMTX以外のcsDMARDsとPSL併用で短期的な疾患活動性低下や身体機能改善を得られたが生物学的製剤を要する重症例もあった。現在高齢発症RA治療の明確な推奨はないが合併症リスクへの配慮と速やかな疾患コントロールをどのように目指すべきか、今後の検討課題と考えられた。

Key words 関節リウマチ, 副腎皮質ステロイド, csDMARDs, MTX, 生物学的製剤

(日老医誌 2018; 55: 251-258)

緒 言

人口の高齢化に伴い、関節リウマチ(RA)患者の高齢化も進んでいる。新潟県は高齢化率30.6%(平成28年)と高齢化が進んでおり2016年に新潟県立リウマチセンターに通院した全疾患患者3,130名のうち70歳以上が37.4%を占めていた(図1)。一方発症年齢の高齢化も進んでおり、当院も参加している全国規模のリウマチ性疾患データベースNinJa(National Database of

Rheumatic Diseases by iR-net in Japan)の解析から、発症時平均年齢が2002年～2003年55.8歳、2007年～2008年57.0歳、2012年～2013年59.9歳と上昇したと報告されている¹⁾。RAでは“rheumatoid cachexia”と称されるように²⁾、慢性炎症に伴う異化亢進による筋量低下が知られており、鳥井らは、平均年齢62.1歳のRA患者342名のうち、48.5%にサルコペニアの合併があったと報告した(第59回日本リウマチ学会学術総会ワークショップ59-3)。筋量低下と疾患活動性との関連も指

1) 新潟県立リウマチセンター

2) 新潟大学医歯学総合研究科腎・膠原病内科学分野

連絡責任者：高井千夏 新潟県立リウマチセンターリウマチ科 [〒957-0054 新潟県新発田市本町1-2-8]

e-mail: chinatsunachi.89@gmail.com

受付日：2017. 6. 19, 採用日：2017. 12. 22

doi: 10.3143/geriatrics.55.251

図1 2016年当院通院患者の年齢分布

摘されており^{3,4)}、高齢の症例では早期に疾患活動性をコントロールすることが特に重要と考えられる。

RAの治療はEULAR(欧州リウマチ学会)のrecommendationではメトトレキサート(MTX)を中心とした従来型抗リウマチ薬(conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs: csDMARDs)で治療を開始し、反応不良例や予後不良因子を有する例では生物学的製剤を積極的に導入し良好なコントロールを達成することが推奨されているが⁵⁾、高齢例に対しての具体的な推奨の言及はない。MTXは2015年刊行の老年医学会による高齢者の安全な薬物療法ガイドライン⁶⁾で開始を考慮すべき薬物リストに挙げられたが、一方で日本リウマチ学会のメトトレキサート使用ガイドライン2016年改訂版⁷⁾では65歳以上の高齢者は慎重投与の対象とされている。MTXや生物学的製剤の積極的な導入が高齢症例のフレイル回避に有用であるという報告⁸⁾や、継続率は若年例と同等であるとする報告がある⁹⁾が、腎機能低下や併存疾患、感染症合併の懸念から使用率が低いのが実際である^{9)~11)}。今回、新潟県立リウマチセンターにおける、高齢発症RA、特に80歳以上の症例について初期治療と経過を明らかにすることを目的として調査を行った。

方法

1. 80歳以上発症症例の初期治療と経過

2011年4月から2016年3月の間に、新潟県立リウマチセンターで初めてRAと診断され、治療を開始された80歳以上の患者55例を対象とした。診断時背景、治療内容、3カ月後、6カ月後の治療反応性、合併症につい

て調査し、40~59歳で発症した119例と比較した。なお、csDMARDsにはMTXを含めて解析した。

2. 80歳以上発症症例における生物学的製剤使用状況

80歳以上でRAを発症し(他院での診断、治療開始症例を含む)、2012年1月から2016年12月の間に当院で初めて生物学的製剤を導入された19例について、導入時背景、3カ月後、6カ月後の治療反応性、合併症について調査した。

データや情報は診療録から収集した。RAの診断はACR(アメリカリウマチ学会)/EULARの2010年分類基準¹²⁾を満たすかどうかに関わらず主治医がRAと診断したという診療録の記載に基づき判断した。疾患活動性評価には、腫脹関節数、圧痛関節数、患者と医師それぞれによる全般評価(100 mmVAS: Visual analogue scale)、赤血球沈降速度(ESR, mm/時)から算出されるスコアであるDAS28-ESR値(2.6未満:寛解, 2.6以上:低疾患活動性, 3.2以上:中疾患活動性, 5.1以上:高疾患活動性)を使用した¹³⁾。身体機能評価にはHAQ-DI(health assessment questionnaire disability index, 最小0~最大3, 機能的寛解の定義:<0.5, 有意なHAQ-DI改善の定義:0.22を超える改善)を使用した¹⁴⁾¹⁵⁾。統計解析はSPSS version22(IBM)を使用しグループ間の比較にはMann-Whitney U検定, 対応のあるデータの比較にはWilcoxonの符号付検定を行い, $p<0.05$ を統計学的有意とした。データは平均±標準偏差(最小値~最大値)で記載した。

結果

1. 80歳以上発症症例の初期治療と経過

(1) 診断時背景(表1)

高齢発症群の診断時平均年齢は 83 ± 3 歳(80~92歳)で、男性20例(36.4%)、女性35例(63.6%)であった。高齢発症群と非高齢発症群のリウマトイド因子(RF)陽性率はそれぞれ32例(58.2%)と95例(79.8%)、抗CCP抗体陽性率は31例(56.4%)と84例(72.4%)、両陰性例は21例(38.2%)と19例(16.0%)で、高齢発症群で有意に多かった。DAS28-ESR(DAS)は高齢発症群 4.91 ± 1.31 、非高齢発症群 4.41 ± 1.47 、と高齢発症群で有意に活動性が高かった。HAQ-DI(HAQ)は高齢発症群 1.2 ± 0.9 、HAQ>0.5の症例は43例(78.2%)、非高齢発症

表 1 診断時患者背景

	高齢発症群 n = 55	非高齢発症群 n = 119	p 値
性別 男性/女性	20 (36.4%)/35 (63.6%)	27 (22.7%)/92 (77.3%)	0.193
年齢 (歳)	83 ± 3 (80 ~ 92)	51 ± 6 (40 ~ 59)	—
BMI (kg/m ²)	21.5 ± 2.8	22.5 ± 4.4	0.167
RF 陽性/陰性	32 (58.2%)/23 (41.8%)	24 (20.2%)/95 (79.8%)	<0.01
抗 CCP 抗体 陽性/陰性	31 (56.4%)/24 (43.6%)	32 (27.6%)/84 (72.4%) *	0.054
RF, 抗 CCP 抗体 両陰性	21 (38.2%)	19 (16.0%)	<0.01
腫脹関節数	6 ± 5	5 ± 5	0.254
圧痛関節数	5 ± 6	5 ± 4	0.54
CRP (mg/dL)	3.5 ± 3.9	1.5 ± 2.6	<0.01
ESR (mm/hr)	54 ± 29	34 ± 30	<0.01
DAS28-ESR	4.91 ± 1.31	4.41 ± 1.47	0.043
HAQ-DI	1.2 ± 0.9	0.5 ± 0.6	<0.01
HAQ-DI > 0.5	43 (78.2%)	52 (43.7%)	<0.01

*不明 3 例は除外とした。

表 2 治療経過

	診断時初期治療			3 カ月後			6 カ月後		
	高齢 発症群	非高齢 発症群	p 値	高齢 発症群	非高齢 発症群	p 値	高齢 発症群	非高齢 発症群	p 値
csDMARDs (例)	48 (87.3%)	118 (99.2%)	<0.01	51 (92.7%)	119 (100%)	0.035	51 (92.7%)	119 (100%)	0.035
MTX (例)	0	58 (48.7%)	<0.01	3 (5.4%)	87 (73.1%)	<0.01	4 (7.2%)	92 (77.3%)	<0.01
MTX 投与量 (mg/週)	—	6.1 ± 1.5	—	4.0 ± 0.0	7.5 ± 2.5 *	0.012	4.8 ± 1.0	8.7 ± 3.1 *	0.012
PSL (例)	31 (56.4%)	36 (30.3%)	<0.01	34 (61.8%)	47 (39.5%)	<0.01	35 (63.6%)	50 (42.0%)	<0.01
PSL 投与量 (mg/日)	6.9 ± 5.0	4.7 ± 1.8	<0.01	5.2 ± 1.9 *	4.2 ± 1.8 *	0.029	4.7 ± 1.6 *	3.7 ± 1.9 *	<0.01
生物学的製剤 (例)	0	1 (0.84%)	1	1 (1.8%)	7 (5.9%)	0.438	5 (9.0%)	12 (10.1%)	1

*同群の診断時との比較 p<0.05

表 3 治療反応性

	3 カ月後			6 カ月後		
	高齢発症群	非高齢発症群	p 値	高齢発症群	非高齢発症群	p 値
DAS28-ESR	3.18 ± 1.24 * (0.77 ~ 7.13)	3.03 ± 1.21 * (0.00 ~ 6.35)	0.281	2.83 ± 1.16 * (0.77 ~ 6.05)	2.75 ± 1.29 * (0.58 ~ 6.72)	0.382
HAQ-DI	0.5 ± 0.8 * (0.0 ~ 3.0)	0.2 ± 0.4 * (0.0 ~ 2.625)	<0.05	0.6 ± 0.8 * (0.0 ~ 3.0)	0.2 ± 0.4 * (0.0 ~ 2.625)	<0.01

*同群の診断時との比較 p<0.05

群 0.5 ± 0.6, HAQ > 0.5 は 52 例 (43.7%) と高齢発症群
で有意に多くの症例で身体機能障害を有していた。

(2) 治療と治療反応性 (表 2, 表 3)

診断から約 1 カ月以内に開始された治療を初期治療と

表4 PSL導入群と非導入群の比較

		PSL 導入 n=31	PSL 非導入 n=24	p 値
診断時	腫脹関節数	7.5±5.1	3.1±2.0	<0.01
	圧痛関節数	6.8±7.0	2.3±2.1	<0.01
	CRP (mg/dl)	5.0±4.5	1.68±1.72	<0.01
	ESR (mm/hr)	60.6±28.0	45.6±29.1	0.059
	DAS28-ESR	5.47±1.19	4.27±1.14	<0.01
	HAQ-DI	1.5±0.9	0.9±0.9	0.020
3 カ月後	HAQ>0.5 (例)	26 (83.9%)	16 (66.7%)	0.202
	DAS28-ESR	2.95±1.25	3.45±1.19	0.145
	HAQ-DI	0.57±0.87	0.53±0.87	0.993
	Δ DAS28-ESR	2.55±1.83	0.83±1.23	<0.01
	Δ HAQ-DI	0.9±1.0	0.3±0.6	0.020
	DAS28-ESR	2.67±1.06	3.05±1.28	0.697
6 カ月後	HAQ-DI	0.62±0.79	0.64±1.02	0.312
	Δ DAS28-ESR	2.62±1.62	1.22±1.58	<0.01
	Δ HAQ-DI	0.9±1.0	0.3±0.7	0.028

して治療内容を調査した。高齢発症群では、48例(87.3%)にcsDMARDsが導入された(サラゾスルファピリジン(SASP)32例, プシラミン(BUC)16例, イグラチモド(IGU)2例)が, MTXを初期から導入された例はなかった。プレドニゾロン(PSL)使用例は31例(56.4%), 投与量は 6.9 ± 5.0 mg/日であった。生物学的製剤使用例はなかった。非高齢発症群ではMTXは58例(48.7%), PSLは36例(30.3%), 平均投与量 4.7 ± 1.8 mg/日であり, 高齢群ではMTX使用率が低く, PSL使用率, 投与量が多かった。高齢発症群では, MTXは診断後3カ月時点で3例, 6カ月時点で4例に導入されたが, 使用率は非高齢発症群に比べ顕著に低かった。PSLは6カ月時点まで同様に高齢発症群で利用率が高い傾向がみられた。生物学的製剤は3カ月時点で1例(エタネルセプト(ETN)), 6カ月時点で5例(ETN1例, アバタセプト(ABT)3例, ゴリムマブ(GLM)1例)に導入され非高齢発症群の使用率と同程度であった。

DASは3カ月後 3.18 ± 1.24 , 6カ月後 2.83 ± 1.16 と診断時と比較し有意に改善し, 非高齢発症群と同程度であった。HAQは3カ月後 0.5 ± 1.2 , 6カ月後 0.6 ± 0.8 と, 診断時と比較し有意に低下し, 3カ月時点で35例(63.6%)が機能的寛解を達成していたが, HAQ値は非高齢発症群より有意に高く, 機能障害の残存が示唆された。

(3) 合併症

合併症に関しては追跡可能であった症例を対象に2年

後まで調査した(1年後: 高齢発症群44例, 非高齢発症群114例, 2年後: 高齢発症群30例, 非高齢発症群93例)。()内に合併症発症時治療内容を示した。高齢発症群では6カ月後までにcsDMARDsによる副作用が6例9件(SASPによる薬疹3件, BUCによる薬疹2件, SASPによる血球減少1件, BUCによる蛋白尿3件)で感染症はみられなかった。1年後までに細菌性肺炎1例(PSL7 mg/日), 帯状疱疹2例(2例ともPSL5 mg/日+SASP), S状結腸穿孔に伴う腹膜炎1例(PSL5 mg/日+BUC+SASP+タクロリムス), 肺癌1例(投薬なし), 2年後までにクリプトコッカス肺炎1例(MTX4 mg/週+PSL2.5 mg/日), 帯状疱疹1例(投薬なし), 反応性アミロイドーシスによる腸管穿孔1例(ABT+PSL10 mg/日+BUC+SASP+IGU), 心筋梗塞1例(PSL7 mg/日)があった。全例治療により回復し死亡例はなかった。非高齢発症群では6カ月までに肺癌1例(SASP+MTX12 mg/週), ニューモシスティス肺炎(アダリムマブ+MTX8 mg/週), 1年後までにクモ膜下出血による死亡1例, 2年後までに帯状疱疹1例(SASP), 原発性アルドステロン症1例(トシリズマブ)であった。高齢発症群でPSL使用例における圧迫骨折発症は観察範囲内ではみられなかった。PSL使用例に対しては6カ月までに19例(61.2%)で骨密度検査が施行され, 21例(67.7%)で骨粗鬆症薬が使用されていた(リセドロネート8例, ミノドロロン酸5例, アレンドロネート4例, テリパラチド2例, バゼドキシフェン2例)。

図2 生物学的製剤初回導入時の年齢分布

表5 80歳以上で発症し生物学的製剤を導入された19例の導入時背景

性別 男性/女性	5/14
発症時年齢 (歳)	82±2
導入時年齢 (歳)	84±3
罹病期間 (月) (最小～最大)	20±21 (1～91)
HAQ-DI	1.5±1.0
HAQ-DI>0.5 (例)	17 (89.5%)
PSL 使用 (例)	17 (89.5%)
PSL 使用例での投与量 (mg/日)	6.0±2.8
csDMARDs 使用 (例)	16 (84.2%)
csDMARDs 数 1剤/2剤/3剤 (例)	5/6/5
MTX 使用 (例)	3例 (15.8%)

(4) PSL 初期導入例と非導入例の比較 (表4)

初期治療にPSLを導入された31例と導入されなかった24例について、診断時の疾患活動性、HAQ、3カ月後、6カ月後の治療反応性について2群間で比較した。診断時の所見では、腫脹関節数(導入群 vs 非導入群, 7.5 ± 5.1 vs 3.1 ± 2.0), 圧痛関節数(6.8 ± 7.0 vs 2.3 ± 2.1), CRP 値 (5.0 ± 4.5 mg/dl vs 1.7 ± 1.7 mg/dl), DAS (5.47 ± 1.19 vs 4.27 ± 1.14), HAQ (1.5 ± 0.9 vs 0.9 ± 0.9) は有意にPSL導入群で多いまたは高値であった。3カ月後のDASは導入群で 2.95 ± 1.25 , 非導入群で 3.45 ± 1.19 , HAQは導入群で 0.6 ± 0.9 , 非導入群で 0.5 ± 0.9 と両群とも診断時より有意に低下し、両群間ではスコアに有意差はみられなかった。診断時と3カ月後でのDAS, HAQの変化量は導入群で有意に大きかった (Δ DAS: 2.55 ± 1.83 vs 0.83 ± 1.23 , Δ HAQ: 0.9 ± 1.0 vs 0.3 ± 0.6)。6カ月後も同様の傾向がみられた。

表6 生物学的製剤を6カ月以上継続された15例の治療反応性

	導入時	3カ月後	6カ月後
DAS28-ESR	5.19 ± 1.01 (3.72～6.94)	3.34 ± 1.06 (1.76～6.28)	3.37 ± 0.90 (1.85～5.55)
HAQ-DI	1.5 ± 1.0 (0.125～3)	0.8 ± 0.8 (0～2.375)	0.9 ± 0.8 (0～2.25)

2. 80歳以上発症症例における生物学的製剤使用状況

2012年1月から2016年12月の5年間で当院における生物学的製剤導入時年齢の分布を図2に示す。80歳以上で生物学的製剤を当院で初めて導入された症例は53例, そのうち80歳以上での発症例は19例あり, 使用された製剤はABT8例, ETN7例, GLM2例, セルトリズマブペゴル (CZP) 2例であった。19例の導入時年齢は 84 ± 3 歳, 導入までの罹病期間は 20 ± 21 カ月, 導入時DASは 4.93 ± 1.17 と疾患活動性が高く, HAQは 1.5 ± 1.0 , HAQ >0.5の症例が17例, 89.5%を占めていた。導入時, 17例 (89.5%) でPSL, 16例 (84.2%) でcsDMARDsが併用され, そのうちMTX使用例は3例であった(表5)。19例のうち, 生物学的製剤導入後6カ月の観察が可能であった継続症例は15例あった。6カ月間で感染性合併症は3例(感染性腸炎1例, 細菌性肺炎1例, 帯状疱疹1例)にみられ, 感染性腸炎の1例のみが投与を中止された。15例の導入時DASは 5.19 ± 1.01 , 3カ月後 3.34 ± 1.06 , 6カ月後 3.37 ± 0.90 と低下した。導入時HAQは 1.5 ± 1.0 で14例 (93.3%) が>0.5で身体機能制限を認めたが3カ月後 0.8 ± 0.8 , 6カ月後 0.9 ± 0.8 と有意に低下し, 3カ月後には7例 (46.7%) が機能的寛解を達成した(表6)。また握力も有意に改善した。

考 察

近年増加する高齢発症症例に対する治療戦略について考える一助とするため, 今回当院における80歳以上での発症例の初期治療と経過について調査を行った。

高齢発症例は, DAS, HAQともに高く高率に身体機能障害を有していた。HAQは, 衣類着脱/身支度, 起床, 食事, 歩行, 衛生, 伸展, 握力, 活動の8カテゴリについてそれぞれ2～3項目, 計20項目の質問に対し難なくできる(0点)からできない(3点)までの4段階

で患者自身が回答し、各カテゴリの最高点の平均値で評価する身体機能障害の指数である。カテゴリには握力や歩行が含まれ、HAQの高値はサルコペニアやフレイルの進行に直結しうる病態と考えられる。長期罹患例では関節破壊が進行し、機能障害が不可逆的となっている場合があるが、発症早期例では疾患活動性を良好にコントロールすることでHAQが改善すると報告されており¹⁶⁾、高齢発症例では速やかなコントロールがフレイル回避に重要と考えられる。

今回の調査では初期治療としてほぼすべての症例でMTX以外のcsDMARDsが使用され、特に活動性が高くHAQが高い約半数の症例では初期にステロイドが併用され、3カ月後には疾患活動性、HAQの有意な改善を得られていた。2014年度のNinja (15,023例、平均年齢63.3歳、平均罹患年数12.7年)における発症年齢別解析では、加齢とともにMTX使用率が低下し(60~69歳: 61.8%, 70~79歳: 46.0%, 80歳以上: 31.9%), PSL使用率が上昇(60~69歳: 39.1%, 70~79歳: 43.9%, 80歳以上: 54.7%)することが報告されている(第60回日本リウマチ学会学術総会 ワークショップ52-2)¹⁷⁾。初期治療のデータではないが、当院の傾向はNinjaと一致していた。リウマトレックス適正使用情報vol.23¹⁸⁾によれば、副作用発症時年齢の内訳は、全体では70歳代が約40%、80歳以上が約20%を占めるが、感染症においては80歳以上が約30%を占めている。このように合併症への懸念が当院では初期治療として他のcsDMARDsが優先される要因と考えている。

ステロイドの併用については、関節破壊抑制に有効との報告が散見されるが^{19)~21)}、副作用の懸念から積極的な使用は避けられてきたが、2016年EULAR recommendation⁵⁾では可能な限り短期間、低用量であれば補助的な併用が推奨されると改定された。本研究でもステロイド導入例ではDAS、HAQともに速やかに大きな改善を認めており、csDMARDsが一般に効果発現まで数週間から数カ月を要することも踏まえると即効性のあるステロイドは短期的な疾患コントロールに有用であると考えられた。しかしPSL5mg/日以上は有意な感染症発症リスク因子であると報告されている²²⁾²³⁾。今回、感染症合併は非高齢群よりも多く、感染症を発症した5例中3例が5mg/日以上であった。また、骨粗鬆症に対する評価、予防が全例に施行されていなかった。RAは骨折リスクであること、日本骨代謝学会のステロイド性骨粗鬆症の

管理と治療ガイドライン²⁴⁾では経口ステロイドを3カ月以上使用中あるいは使用予定の症例では投与量や腰椎骨密度に関わらず65歳以上の症例は薬物療法の対象となっていることから、十分な配慮が必要である。

大多数の症例はMTX以外のcsDMARDsとステロイドで短期的な成績は良好であったが、一方で多剤併用に抵抗性でMTXや生物学的製剤が使用された例が少数ではあるが認められた。こういった例では高疾患活動性の遷延から身体機能障害の進行が懸念される。今回の生物学的製剤使用例の検討では、活動性低下に有用であった。またこれまでに当院から75歳以上でのETNの使用経験を報告しており²⁵⁾、高齢症例でも生物学的製剤が有用であるとの報告は散見される。しかし発症早期での使用に関する報告はまだ少ない。今回の生物学的製剤使用例のうちで、発症から半年以内という早期に生物学的製剤が導入された症例は3例のみであり(ABT1例、CZP2例)、3例とも導入前は歩行不可能であったものが導入後速やかに歩行可能となり早期のADL回復に有用であった。高齢発症症例において、合併症へのリスクに配慮しながら、早期の身体機能回復を目指すために、MTXや生物学的製剤をどのようなタイミングで導入するのが望ましいか、またどのような症例に早期導入を行うべきか、今後の検討課題と考えられた。

結 論

今回の検討では高齢発症RAに対し、csDMARDsに早期のPSL併用は短期的な疾患活動性低下や身体機能改善に有用であった。一方でMTXや生物学的製剤の使用頻度は低かったが、早期導入の有用性については今後の検討課題である。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態は存在しない。

文献

- 1) Kato E, Sawada T, Tahara K, Hayashi H, Tago M, Mori H, et al: The age at onset of rheumatoid arthritis is increasing in Japan: a nationwide database study. *Int J Rheum Dis* 2017. DOI: 10.1111/1756-185X.12998.
- 2) Rall LC, Roubenoff R: Rheumatoid cachexia: metabolic abnormalities, mechanisms and interventions. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 1219-1223.

- 3) Summers GD, Deighton CM, Rennie MJ, Booth AH: Rheumatoid cachexia: a clinical perspective. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 1124–1131.
- 4) Dao HH, Do QT, Sakamoto J: Abnormal body composition phenotypes in Vietnamese women with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 1250–1258.
- 5) Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, 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.
- 6) 日本老年医学会：高齢者の安全な薬物療法ガイドライン 2015, メジカルビュー社, 東京, 2015, p134–138.
- 7) 日本リウマチ学会 MTX 診療ガイドライン策定小委員会：メトトレキサート (MTX) 診療ガイドライン 2016 年改訂版, 羊土社, 東京, 2016.
- 8) Sugihara T, Ishizaki T, Hosoya T, Iga S, Yokoyama W, Hirano F, et al.: Structural and functional outcomes of a therapeutic strategy targeting low disease activity in patients with elderly-onset rheumatoid arthritis: a prospective cohort study (CRANE). *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 798–807.
- 9) Genevay S, Finckh A, Ciurea A, Chamot AM, Kyburz D, Gabay C: Tolerance and effectiveness of anti-tumor necrosis factor alpha therapies in elderly patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 679–685.
- 10) Tutuncu Z, Reed G, Kremer J, Kavanaugh A: Do patients with older-onset rheumatoid arthritis receive less aggressive treatment? *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1226–1229.
- 11) Radovits BJ, Fransen J, Eijlbouts A, van Riel PL, Laan RF: Missed opportunities in the treatment of elderly patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 906–910.
- 12) Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al.: 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1580–1588.
- 13) Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA, van de Putte LB, van Riel PL: Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 44–48.
- 14) Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR: Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 137–145.
- 15) Matsuda Y, Singh G, Yamanaka H, Tanaka E, Urano W, Taniguchi A, et al.: Validation of a Japanese version of the Stanford Health Assessment Questionnaire in 3,763 patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 784–788.
- 16) Hirata A, Suenaga Y, Miyamura T, Matsui T, Tohma S, Suematsu E, et al.: Effect of early treatment on physical function in daily management of rheumatoid arthritis: a 5-year longitudinal study of rheumatoid arthritis patients in the National Database of Rheumatic Diseases in Japan. *Int J Rheum Dis* 2016. DOI: 10.1111/1756-185X.12877.
- 17) 松井利浩：実臨床での関節リウマチの治療の実態. 老年医学 2016; 54: 873–876.
- 18) ファイザー株式会社：リウマトレックス適正使用情報 Vol.23.
- 19) Svensson B, Boonen A, Albertsson K, van der Heijde D, Keller C, Hafström I: Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases the remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3360–3370.
- 20) Bakker MF, Jacobs JW, Welsing PM, Verstappen SM, Tekstra J, Ton E, et al.: Utrecht Rheumatoid Arthritis Cohort Study Group: Low-dose prednisone inclusion in a methotrexate-based, tight control strategy for early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156: 329–339.
- 21) Buttgeriet F, Mehta D, Kirwan J, Szechinski J, Boers M, Alten RE, et al.: Low-dose prednisone chronotherapy for rheumatoid arthritis: a randomised clinical trial (CAPRA-2). *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 204–210.
- 22) Schneeweiss S, Setoguchi S, Weinblatt ME, Katz JN, Avorn J, Sax PE, Levin R, et al.: Anti-tumor necrosis factor alpha therapy and the risk of serious bacterial infections in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1754–1764.
- 23) Widdifield J, Bernatsky S, Paterson JM, Gunraj N, Thorne JC, Pope J, et al.: Serious infections in a population-based cohort of 86,039 seniors with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 353–361.
- 24) Suzuki Y, Nawata H, Soen S, Fujiwara S, Nakayama H, Tanaka I, et al.: Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research: 2014 update. *J Bone Miner Metab* 2014; 32: 337–350.
- 25) 児玉 暁, 伊藤 聡, 小林大介, 村澤 章, 中園 清：75 歳以上の高齢関節リウマチ患者におけるエタネルセプトの投与経験. 中部リウマチ 2015; 45: 14–18.

The treatment of patients with elderly-onset rheumatoid arthritis at Niigata Rheumatic Center

Chinatsu Takai¹⁾²⁾, Daisuke Kobayashi¹⁾²⁾, Satoshi Ito¹⁾, Akira Murasawa¹⁾, Yoko Wada²⁾, Ichiei Narita²⁾ and Kiyoshi Nakazono¹⁾

Abstract

Aim: To investigate the clinical course of patients with elderly-onset rheumatoid arthritis (RA).

Methods: We compared the characteristics, and clinical course of 55 patients who developed RA at over 80 years of age (elderly-onset [EO] group) with 119 patients who developed RA at 40-59 years of age (non-elderly onset [non-EO] group). We also investigated the characteristics and clinical course of 19 patients who developed RA at over 80 and who received biological disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs).

Results: The mean DAS28-ESR (DAS) and HAQ-DI (HAQ) of the EO were significantly higher in comparison to the non-EO group (4.91 ± 1.31 vs 4.41 ± 1.47 , $p=0.043$, 1.2 ± 0.9 vs 0.5 ± 0.6 , $p<0.01$). For the first treatment, 87.3% in the EO group received conventional synthetic DMARDs (csDMARDs), none received MTX. The rate of prednisolone (PSL) administration in the EO group was significantly higher than the non-EO group (56.4% vs 30.3%, $p<0.01$). The DAS and HAQ were significantly decreased in both groups, while the HAQ of the EO group was higher than the non-EO group. The decrease in DAS and HAQ of the PSL users was significantly greater than the non-PSL users (Δ DAS: 2.55 ± 1.83 vs 1.83 ± 1.23 , $p<0.01$, Δ HAQ: 0.9 ± 1.0 vs 0.3 ± 0.6 , $p=0.027$). Among the 19 patients with bDMARDs, the mean DAS and HAQ at baseline were significantly decreased 6 months later.

Conclusion: Early use of csDMARDs and PSL was effective for functional disability of elderly-onset RA; however, some of them required bDMARDs. Further study should be performed to investigate the effectiveness of the early induction of MTX and bDMARDs.

Key words: Rheumatoid arthritis, Prednisolone, Methotrexate, Conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs, Biological disease-modifying anti-rheumatic drugs
(Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2018; 55: 251-258)

---

1) Department of Rheumatology, Niigata Rheumatic Center

2) Division of Clinical Nephrology and Rheumatology, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences