高齢発症慢性関節リウマチの臨床的特徴

九州中央病院整形外科

時 任 毅・増 田 祥 男

小 橋 芳 浩・花 田 能 成

九州中央病院リハビリテーション科

中 川 悟

Clinical Features of Elderly-onset Rheumatoid Arthritis

by

Takeshi Tokito, Sachio Masuda, Yoshihiro Kohashi
and Yoshinari HanadaDepartment of Orthopaedic Surgery,
Kyushu Central Hospital

Satoru Nakagawa

Department of Rehabilitation,
Kyushu Central Hospital

To elucidate the clinical characteristics of patients with elderly-onset rheumatoid arthritis (EORA), we compared the clinical features, laboratory data, and clinical course of 17 patients with elderly-onset (age at onset; over 60 years, average 63.0 years with) 19 patients with younger-onset (below 50 years, average 38.3 years). The group with EORA had an increased incidence of hypertension, diabetes mellitus, cardiovascular disease, ischemic heart disease. There was no significant difference in the levels of ESR, CRP, IgG-RF titer, serum IgG concentration at entry, and the clinical course during two years follow-up between the 2 groups. In spite of EORA patients having a higher prevalence of complications to drugs including disease-modifying anti rheumatic drugs (DMARDs) and steroids, we considered that DMARDs (especially GST) and steroids must be used to prevent rapid bone destruction. In addition, surgical procedures including joint replacement were recommended to maintain the EORA patients activity of daily living.

Key words: Rheumatoid Arthritis (慢性関節リウマチ), elderly-onset (高齢発症), clinical features (臨床的特徴)

はじめに

慢性関節リウマチ (RA) は女性に多く好発年齢は 30 歳から 40 歳代であるが、最近では高齢発症の RA も多く認められるようになってきた。これらの臨床像については諸家からの多くの報告があるが、まだ一致した見解は得られていない。今回当科において加療した高齢 (60 歳以上) 発症 RA 患者に対して検討を加

え、若干の知見を得たので報告する。また QOL の改善のため手術的治療 (人工関節置換) を行った例に対しても考察を述べる。

対象と方法

60 歳以降に発症し当科において 2 年以上加療した RA 患者 (1987 年 ACR 診断基準を満たす) 17 名を対象とした。その内訳は男性 2 名、女性 15 名であり

調査時年齢は61～78歳（平均69.4歳）、発症時年齢は60～77歳（平均63.0歳）、罹病期間は6ヶ月～12年（平均3.4年）であった。なおその対照として50歳未満に発症したRA患者19名（男性4名、女性15名）についても比較検討した。対照群の調査時年齢は22～65歳（平均42.4歳）、発症時年齢20～45歳（平均38.3歳）、罹病期間は6ヶ月～22年（平均7.1年）であった。この2群に対し血沈、CRP、RAHA、IgG-RF、血清IgG、ランズバリー活動性指数（LI）について2年間の推移を調べた他、抗リウマチ薬の副作用を含む継続率および合併症についても検討を加えた。

結 果

臨床検査値の推移は表1の如くであり、初診時高齢発症RA患者において炎症所見は高値を示したが、

対照群とは有意な差は認めなかった。しかしRAHAは有意に高値を示し、悪性慢性関節リウマチの診断基準のひとつである2560倍以上の値を示すものも17例中3例（対照群では19例中2例）に認めた。なおRAHA陰性例を3例（対照群では5例）に認めた。IgG-RFは高齢発症群において平均2.5と高値を示し、2.0以上を陽性とした場合17例中6例が陽性であった。しかし対照群においても平均1.9と有意差を認めず19例中4例に陽性例を認めた。血清IgGは平均値において有意差を認めなかったが、高齢発症群において2000以上の高値例を8例（対照群では2例）に認めた。LIにおいては有意差を認めなかった。

1年後の調査時では両群ともに炎症所見は軽快傾向を示し、RAHAにおいても改善傾向を認めたが、IgG-RFは高齢発症群にて平均1.7と低下を認めるも

表1 高齢発症RAとControlとの当科初診時、加療1年後、および2年後の検査結果

	ESR	CRP	IgG-RF	RAHA	IgG	L.I.
Elderly-onset RA (17例)	73.2±10.9	5.8±1.7	2.5±0.5 (6人>2.0)	2171* (3人、陰性)	2152±226.1	81.2± 6.7
1yr.	41.4± 6.8	2.3±0.7	1.7±0.3	505	1556± 85.9	58.1±10.1
2yrs.	62.3± 9.3	4.1±0.8	2.0±0.5 (4人>2.0)	1065 (4人、陰性)	1497±107.6	46.4± 4.8
Control (19例)	54.2± 6.3	5.5±0.6	1.9±0.3 (4人>2.0)	1123* (5人、陰性)	1917±228.1	63.8± 6.7
1yr.	28.4±10.5	1.6±0.6	1.4±0.3	560	1563±145.2	42.3± 5.5
2yrs.	61.0±10.0	4.0±0.9	1.7±0.3 (4人>2.0)	521.1	1609±113.8	55.6± 5.4

注1) ESR, CRP, IgG-RF, 血清IgG, ランズバリー指数（L.I.）は平均±SEMで現している。
注2) t検定にてRAHAの初診時に有意差（*p>0.05）を認める以外、両群間に統計学的有意差は認めない。

表2 高齢発症RAにおける抗リウマチ剤の有効性（継続性）および副作用の発現

	シオゾール	リマチル	サラゾピリン	チオラ
有効性 (継続例／使用例)	6/10 (+PSL 4例)	1/5	2/4 (+PSL 2例)	1/3
	10mg/w, or 25mg/2w	100mg /day	500-1000mg /day	200mg /day
副作用	肝機能障害 1例 腎機能障害 1例（蛋白尿）	赤芽球瘍 1例 腎機能障害 3例	肝機能障害 1例 間質性肺炎増悪 1例 (NSAIDsにて出血性潰瘍1例) (PSLの初診時からの使用；8例)	肝機能障害 1例

陽性例を4例に認めた。対照群では陽性例は認めなかった。血清IgGも両群ともに低下を認めるも、2000以上の高値例は高齢発症群に2例認めた。LIの推移では両群ともに若干の低下を認めるも明らかな改善は認められなかった。

しかし2年後の結果では高齢発症群において炎症所見の再燃がみられ、IgG-RFも平均2.0(陽性例4例)と増悪傾向を示した。LIでは若干の改善を認めた。一方対照群においてはより顕著に増悪傾向を認め、炎症所見では両群に全く差は認めなくなった。また対照群でIgG-RF陽性例を4例に認めたが、RAHAは有意に低値を示した。

高齢発症群において抗リウマチ薬の継続率および副作用を2年間でみてみると表2の如くであり、GST(シオゾール)の継続率が最も高かったが、10例中4例にステロイド(プレドニン)を併用した。リマチルは100mg/dayにても副作用の頻度が高かった。リマチル使用1年後に選択的赤血球系の障害である赤芽球癆を1例に認めた。また腎機能障害の発現を高頻度に認めた。サラゾピリンにおいて、間質性肺炎を増悪せしめたと考えられた1例を経験した。なおプレドニンの初診時からの使用(2.5-5 mg/day)は単独例も含

め17例中8例であった。これとは別にNSAIDs(ジクロフェナック)による重篤な出血性潰瘍(Hgb 6.0まで低下)も経験した。

高齢発症群の2年間の経過中に17例中9例に合併症を認めた。その内訳は間質性肺炎2例、糖尿病1例および腎機能障害3例(ステロイドおよび抗リウマチ薬によるものも含む)であった。またアミロイドーシスの合併を2例に認め、うち1例はRA発症後1年以内で生じた。アミロイドーシス合併のもう1方の例では腎機能障害も有しており、RAの活動性も高くステロイドの大量長期投与(PSL 10mg)を余儀なくされ、高血圧のコントロールも難しく、動脈硬化も進んだためか脳出血を生じた。なお高齢に伴い17人中10人がRA発症前に何らかの既往歴を有していた。その内訳は慢性閉塞性肺疾患1例、糖尿病2例、慢性肝炎2例の他、虚血性心臓病および不整脈等の心疾患4例、高血圧5例であった。以下症例を提示する。

症例1(図1), 78歳女性。以前より高血圧、不整脈、慢性心不全にて近医内科にて加療中であった。1993年10月多関節痛出現し、同院にてRAの診断にてリマチル100mg/day投与うけるも腎機能障害出現し中止。RAコントロール困難であり両膝痛続くとため当科

図1 症例1) 78歳女性, 心不全, 不整脈, 腎機能障害の既往歴あり
 a) 1994年2月当科紹介前, 血沈80mm/1hr, CRP 8.6, 膝痛のみ
 b) 1995年2月術前, 血沈129mm/1hr, CRP 10.0, 歩行不能
 c) 1996年10月, 血沈48mm/1hr, CRP 1.5, 独歩可能

図2 症例2) 69歳女性, 糖尿病, ASO, 腎機能障害, 虚血性心臓病の既往歴あり
 a) 1994年4月当科紹介時, 発症6年後
 b) 1996年9月術後, 正面, 独歩可能
 c) 1996年9月術後, 側面, 膝窩動脈に石灰化を認める

紹介となる。1994年2月近医における当科紹介前の膝レ線では軽度の変形性関節症の像である。当科受診時腎機能障害顕著 (CCr 20mg/min) であり不整脈および慢性心不全も認めた為、RA 活動性高度であったがNSAIDs (スリンダク) のみにて経過をみていた。1995年2月ほとんど歩行不能となり炎症所見も高値が続いていたが、腎障害も改善し (CCr 40mg/min)、心臓の状態も落ち着いた為両膝に人工関節置換術施行。人工関節には Deltafit 7000 を用い、大腿骨脛骨とも骨セメントを使用した。また手術後ただちにプレドニン 5 mg/day およびシオゾールの投与を開始した。1996年10月 RA 活動性も鎮静化し独りで外出しており、日常生活に満足している。

症例2 (図2), 70歳女性。以前より糖尿病にてインスリンをうけており、それに伴う ASO, 腎機能障害, 末梢神経障害, 糖尿病性網膜症の他虚血性心臓病も合併していた。63歳時 RA 発症, 近医にてシオゾール, リマチル, サラゾピリン, MTX 等のほとんど全ての抗リウマチ薬の投与をうけるも、副作用もしくは無効にて中止。ステロイドの投与を余儀なくされていた。1994年4月膝痛強く歩行困難となり右第1, 2趾に壊疽も認めた為当科紹介。血管障害, 神経障害も重篤で

あり、また骨粗鬆症による腰椎の破裂骨折も生じ、腎機能障害も顕著な為 (CCr 17mg/min) 一端手術断念したが、本人の歩行に対する意欲強く Prostaglandin 等用いながら、1995年4月両膝に人工関節置換術施行。人工関節には Deltafit 7000 を用い、大腿骨脛骨とも骨セメントを使用した。1996年10月現在1本杖での独歩可能となっているが、糖尿病とともに RA のコントロールも難しく慎重な治療を必要としている。

考 察

現在までの cross sectional study では高齢発症 RA は若年発症 RA に比べ予後は良好とされているが、その中にはリウマチ性多発性筋痛症や骨破壊をもつ変形性関節症などの症例が多く含まれていたとされている²⁾。Desiree らは、高齢発症 RA は関節機能障害がより高頻度であったとしており²⁾、和田らも高齢発症 RA には ESR 高値, RF 高値, 関節外症状の合併を多く認め、かつ RA の活動性もより高く、治療に対する反応性も不良であったと報告している⁹⁾。一方島岡らは高齢発症 RA の多くは発症後2年から4年にかけて関節破壊が進行するも、5年以降は鎮静化すると述べている⁷⁾。また溝上らも高齢発症 RA と若

年発症 RA の予後に差はなかったと報告している⁵⁾。我々の症例においては以前より内科にて加療中に RA 発症した例が多く偏りがあることは否めないが、これも高齢発症 RA の一つの側面とするならば RAHA (IgM-RF) 高値, IgG-RF 高値にて関節外症状の合併を多く認めかつ RA の活動性も若年発症 RA と同じ程度に高いと言えよう。

また島岡らは OA 罹患のある症例に RA が発症した場合急速に関節破壊が進行すると述べているが⁷⁾、我々も症例 1 のように NSAIDs のみにて経過観察したところ炎症が持続し、急速に関節破壊が進行した例を数例経験しており、発症初期における早急な炎症の鎮静化はやはり必要と考える。それ故発症初期に積極的な薬物治療をした状態での高齢発症 RA の予後というものには今後の検討を要する。

しかしながら薬物療法において van Schaardenburg らは、特に RF 陽性的高齢発症 RA において抗リウマチ剤の副作用の発現がより多かったと報告しており⁶⁾、Terkeltaub らも注射用金剤および D-ペニシラミンにおいて副作用の発現は、若年発症 RA に比し 2 倍以上 (53% : 24%) 高齢発症 RA に高頻度であったとしている⁸⁾。一方 Dahl らは年令自体は抗リウマチ剤の副作用の発現に差をもたらせないとしているが¹⁾、今回の我々の検討でもはっきりとした副作用として肝機能障害や特にリマチルにおける早期からの腎機能障害の発現の他、リマチル投与中に赤芽球瘍を生じた例や、サラゾピリン投与中に間質性肺炎の急性増悪を生じた例など副作用かどうか明らかではないが中止とした例もあり、やはり薬剤の選択には慎重であるべきと考える。尚実際の投与においては 2 年間の観察期間においてシオゾールは常用量にて副作用も少なく、炎症所見や関節点数の改善もみられた為、初診時からの投与例も多く継続度も高くなった。古市らの報告でも発症 1 年未満の高齢発症 RA において低量金療法が臨床効果が早期に現れ反応性が高いとしているが³⁾、前述の如く副作用に注意すれば第一選択薬としてシオゾール 25mg/2w の投与でも適当と思われた。また Lockie らは高齢発症 RA においてはステロイドの少量投与が有効であると述べているが⁴⁾、特に活動性の高い高齢発症 RA において炎症を早急に鎮静化させることが必要であり、抗リウマチ剤が効果発現するまで時間を要する事からも早期のステロイド少量

投与は必要と考え今回 8 例に併用した。しかし溝上らは高齢発症 RA の高血圧や糖尿病の合併率は一般人の約 3 倍であると述べており⁹⁾、今回の我々の結果でもステロイドに起因すると思われる糖尿病および脳出血の発生をみた他、既往歴として高血圧や糖尿病およびその他の慢性疾患を有している例が多く、ステロイドには骨粗鬆の促進の他耐糖能の低下、高血圧の増悪、動脈硬化の促進などといったデメリットも多いことから早期投与には今後も検討を要する。なお一例ではあるが NSAIDs にて重篤な出血性潰瘍を生じた例も経験しており、十分注意を要する。2 年間の間に間質性肺炎の発症を 2 例、アミロイドーシスの合併を 2 例、そして腎機能障害を 4 例に認めたことも注意を要する。しかしそれらのことを踏まえておけば提示症例のように人工関節により独歩可能となり患者の満足度も高いことから、今後も Quality of life の観点から手術等のより積極的なアプローチは必要と考える。

結 語

① 60 歳以降に発症し、2 年間以上観察しえた RA 患者 17 名について検討を加えた。

② 発症初期にコントロールされていないものや、変形性関節症がベースにあるものに急速な骨破壊を認めた。また関節外症状の発現も多く認め十分な注意を必要とした。RAHA, IgG-RF は 50 歳未満に発症したものに比し高値を示す傾向にあった。

③ DMARDs ではシオゾールの継続率が最も高かった。DMARDs 投与 1 年後検査結果は改善傾向を示すも、2 年後には再び悪化を認めた。しかし Lansbury Index (特に関節点数) は改善傾向を示した。

④ 高齢発症の RA 治療にはより慎重さが求められる一方、発症早期に急速な骨破壊を認める例もあり、Quality of life の観点から人工関節等のより積極的かつ具体的アプローチが必要である。

参 考 文 献

- 1) Dahl, S. L. et al.: Second-line antirheumatic drugs in the elderly with rheumatoid arthritis: a post hoc analysis of three controlled trials. *Pharmacotherapy*, 10 : 79-84, 1990.
- 2) Desiree, M. et al.: Older versus younger onset rheumatoid arthritis: results at onset and after 2 years of a prospective follow-up study of early rheumatoid

- arthritis, *J. Rheumatol.*, 18 : 1285-1289, 1991.
- 3) 古市 格ほか：高齢発症慢性関節リウマチに対する金療法の検討. 九州リウマチ, 13 : 152-156, 1994.
 - 4) Lockie, L. M., Gomes, E., Smith, D. M.: Low dose adrenocorticosteroid in the management of elderly patients with rheumatoid arthritis: selected examples and summary of efficacy in the long term of 97 patients. *Semin. Arthritis Rheum.*, 12 : 373-384, 1983.
 - 5) 溝上明成ほか：高齢発症慢性関節リウマチの臨床的特徴. 九州リウマチ, 13 : 6-10, 1993.
 - 6) van Schaardenburg, D. et al.: Outcome of rheumatoid arthritis in relation to age and rheumatoid factor at diagnosis. *J. Rheumatol.*, 20 : 45-52, 1993.
 - 7) 島岡康則ほか：高齢発症慢性関節リウマチの自然経過, 成人発症例との比較. 中部リウマチ, 25 : 1-9, 1994.
 - 8) Terkeltaub, R. et al.: A clinical study of older age rheumatoid arthritis with comparison to a younger onset group. *J. Rheumatol.*, 10 : 418-424, 1983.
 - 9) 和田哲也ほか：高齢発症慢性関節リウマチの特徴. 九州リウマチ, 13 : 1-5, 1993.
- ~~~~~