

高齢リウマチ患者の問題点

古賀病院 21 リウマチセンター

福田 孝昭

(2019年 第20回博多リウマチセミナー)

はじめに

わが国では、平均寿命が男女ともに80歳を超え、2015年末の調査で全人口の26.7%が65歳以上の高齢者である超高齢社会の到来を迎えている。2035年に高齢者は全人口の

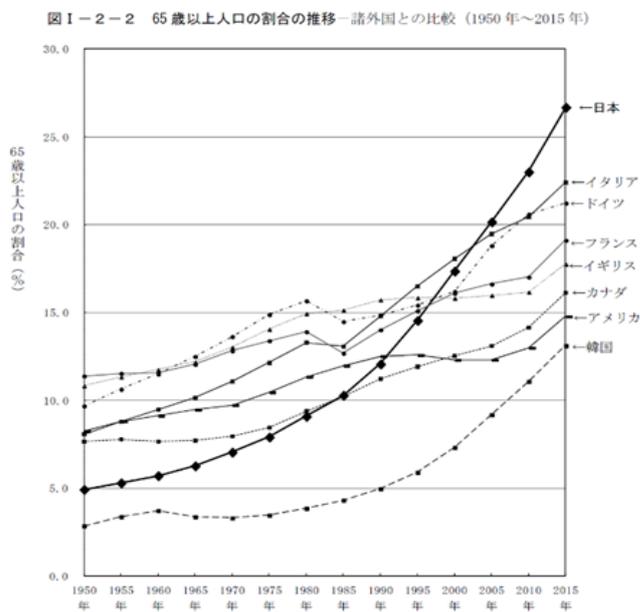


図1. 世界各国の高齢化の推移と推計
総務庁統計局平成27年国勢調査

33.4%になると予想されており、世界でも類をみない速さで高齢化が進んでいる(図1)。

一方、関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) に関しても、平均寿命の延長に合わせ、高齢者の RA 患者が増加の一方をたどっている。また、発症年齢に関しても明らかに高齢化が認められる。

高齢者 RA は、若年発 RA (younger-onset rheumatoid arthritis: YORA) が高齢した RA と、60歳以上で発症した EORA (elderly-onset rheumatoid arthritis) に分類される。

EORA では、YORA 同様に、T2T (treat to target) に準じた治療を行うが、現実には、寛解までゆかなくても低疾患活動性を目標にコントロールするのが現実である。しかし、高齢者は多彩な合併症を有しており、高齢化 RA と同様、治療にあたり合併症の増悪や薬物による有害事象を定期的にモニタリングすることが重要である^{1) 2)}。

高齢者の増加に関して

初めにも述べたが、わが国では高齢化が進んでおり、私自身が診療を行っている RA 患者は、60 歳超の患者が 73.9%、70 歳超の患者も 39.8%に及んでいる。また、多くの施設でも RA の発症時期が高齢化しており、東京大学の患者さんの発症のピークが昭和 45 年時点で 30 歳代に対して、平成 28 年では、50 歳代の発症がピークである (図 2)。

昭和45年: 東京大学物療内科(東威)新内科学体系より
平成28年: 自身の症例

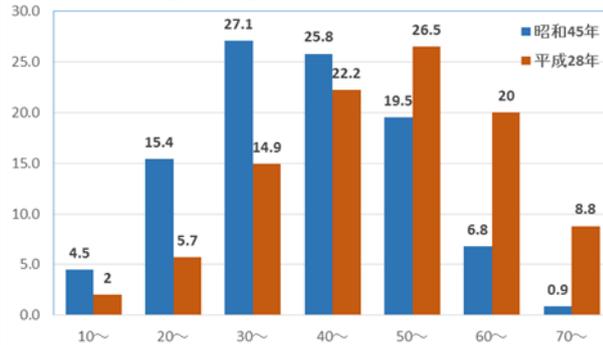


図2. 関節リウマチの発病症年齢

高齢者 RA は、YORA が高齢化した RA と、EORA に分類される³⁾。両者の違いは (表 1) に示す。

	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%

表1. 若年発症RA (YORA)と、60歳以上で発症した(EORA)の比較

高齢者の RA 診療に関しては、T2T にのっとり薬物療法を行うが、副作用発現率は高く、そのリスクファクターとして、高齢であること自体が問題でもあり、それに付随した腎機能障害や呼吸器障害が起こりやすい。

以下、高齢者における、腎臓・呼吸器の生理的病的変化について解説する。

高齢者と腎臓関連

高齢者では、筋肉量低下に伴うサルコペニアが影響して血清クレアチニン (sCr) が低めに評価される。年齢や sCr から推定した GFR は実際の GFR よりも高めに計算されるため、腎機能が過剰評価されている可能性を考慮する必要がある。正確な腎機能評価のために、高度腎機能障害の場合を除いて血清シスタチン C の測定も考慮する。

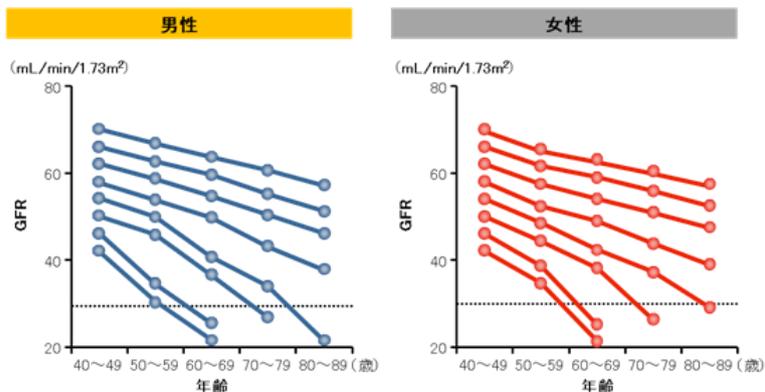


図3. 加齢と腎機能(40歳以上の男女の健康診断)

糸球体濾過量 (glomerular filtration rate : GFR) は加齢に伴い低下することが知られている⁴⁾ (図 3)。

Imai らは、わが国での 11 都道府県 574,024 名の健診データを基にした慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD) の有病率調

査の結果を報告している。70～79 歳では男性の 27.7%、女性の 31.8%に、80 歳以上では、男性 44.6%、女性 46.1%が CKD に該当しており、加齢とともに CKD の有病率も上昇していた⁵⁾。加齢に伴う GFR の低下には、加齢に伴い腎血漿量 (renal plasma flow : RPF) が低下することが関連しており、10 年で 1 割前後の RPF 低下が起こるとされている⁶⁾。加齢に伴う腎機能の低下には、腎臓の構造的変化が背景にある。硬化糸球体の割合が多くなり、尿細管萎縮、間質線維化、血管内膜線維化などをきたす⁷⁾。これらの変化は高血圧や糖尿病などの全身疾患や腎疾患の存在によって増悪する。

また、近年高齢者におけるポリファーマシーの問題が注目されているように、高齢者は併存疾患が多いため薬剤曝露の機会が多くなる傾向にあり、薬剤性の腎障害をきたしやすい。前述のように、加齢とともに腎機能が低下し、また筋肉量の減少のため血清 Cr 値に基づいた eGFR 値は実際の腎機能を過大評価している可能性も高いため、腎機能による用量調節の必要な薬剤に関しては注意が必要である。また、高齢者は脱水に陥りやすく、加齢により尿の濃縮機構が低下しているとはいえ、そのような状況下では腎での薬剤濃度が高まり、中毒性腎障害を発症するリスクが高まる。10 歳以下の小児と比較して、70 歳代の高齢者では、薬剤性腎障害の頻度は 3 倍と言われている⁸⁾。

また、骨粗鬆症薬として 特 に高齢者に広く使用されているカルシウム製剤、ビタミン D 製剤による高カルシウム血症を介した腎機能低下にも留意する必要がある。

しかしながら、高齢者では個人差が大きく、併存疾患も多い。複数の因子が腎機能低下の原因となっている可能性もあり、高齢者の腎機能低下をみるにあたっては、個々の患者のベースを把握したうえで、多方面から病態・病因にアプローチすることが必要である。抗リウマチ剤の腎機能別の使い方については (表 2) に示す。

薬剤	GCr(mL/分)			透析	透析性
	>60	60~15	<15		
サラゾスルファピリジン	1000mg、分2 高齢者では半量	慎重投与			なし
タクロリムス	3mg、分1	腎機能正常者と同量			なし
レフルノミド	10~20mg、分1	腎機能正常者と同量			なし
トファシチニブ	10mg、分2	5mg/日			あり
バリシチニブ	4mg、分1	2mg/日 投与を避ける			なし
イグラチモド	50mg、分2(維持量)	腎機能正常者と同量			なし
ミゾリピン	1~3mg/kg/日、分1~3(維持量)	25~50%に減量	10~25%に減量		あり
ブシラミン	200mg、分2	禁忌		週3回透析後に100mg	あり
メトトレキサート	通常6mgから開始	中等度腎機能低下(CCr30~60)では低用量から、重度腎機能低下(CCr<30)では禁忌			なし
D-ペニシラミン	100~300mg、分3	禁忌		投与を避ける	なし
アクタリット	300mg、分3または50%に減量	100mg、分1または25%に減量	投与を避ける		あり
金チオリンゴ酸ナトリウム	10mg、筋注	禁忌			なし

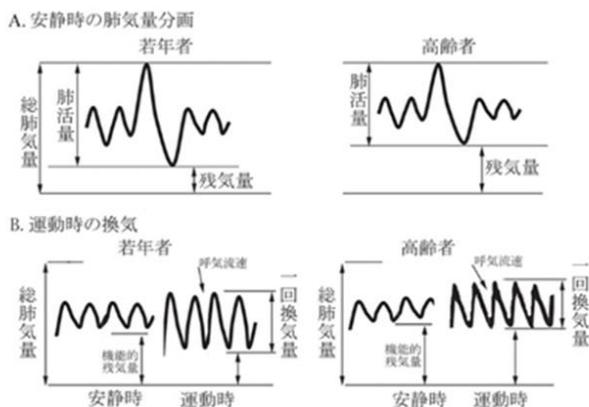
表2. 腎機能別にみた抗リウマチ剤の投与量 (宮本彩子 薬局 2017: 68: 2451-2457より改変)

高齢者の気道・肺機能

肺炎は、本邦の死因の3位を占めており、ADLの低下した高齢者が、肺炎で死亡するケースは往々に経験する。慢性閉塞性肺疾患の罹患率は、年齢とともに増加し、間質性肺炎も高齢者に多い。このような、多くの呼吸器疾患が加齢とともに増加する要因に、年齢による

気道や肺の生理的な機能低下が大きく関与している⁹⁾。

呼吸機能に影響する加齢の変化には、1) 老人肺：肺胞腔は肺気腫と同様に拡張し、単位体積当たりの肺胞腔は減少する。肺気腫のような肺胞壁の破壊、断裂はなく、細胞浸潤もない。これは残気量の増加、肺活量の低下につながる。2) 胸郭コンプライアンスの低下：胸郭は、しなやかさを



失い 図4. 若年者と高齢者の肺気量分画の図 若年者のように呼気でも十分に縮まなくなる。排気量分画では、残気量が増加し、肺活量が低下する。3) 呼吸筋力の加齢変化：呼吸筋力を反映する最大級気圧や最大呼気圧は生理的に加齢とともに低下するなどの特徴がある。

80歳の最大吸気圧は、30歳に比較し、6割程度に減少する。この低下は、喀痰喀出力の低下にも大きく関与すると考えられる。

気道・肺にかかわるその他の変化としては、1) 気道過敏性の加齢変化：過敏性は20歳代の若年者に亢進しており、その後低下し、65歳以上の高齢者で再び亢進するといわれている。2) 気道上皮の繊毛活動の加齢変化：高齢者では若年者と比較して気道内異物の排出が遅延している報告がある。3) 呼吸調節の加齢変化と睡眠時無呼吸：安静時 PaO₂ が加齢変化を受け

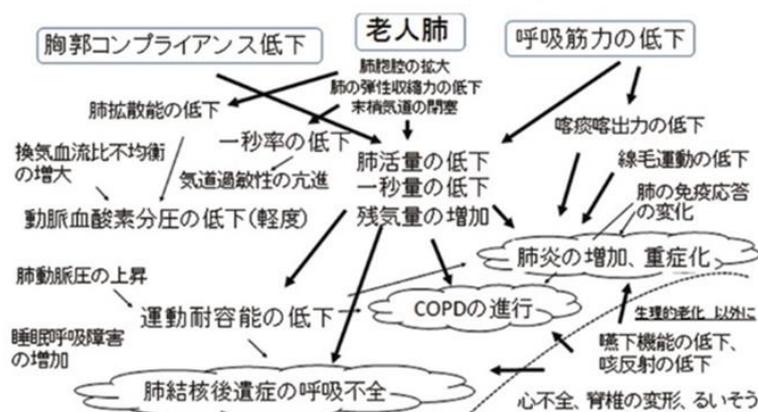


図5. 高齢者の気道・肺の病態と疾患との関連

化を受けないことは、呼吸調節に大きな機能低下がないことを支持するが、睡眠呼吸障害は年齢とともに、増加する。4) 肺循環の加齢変化：体循環に人の欠陥が加齢とともに硬化し、収縮期圧が上昇しやすいように、また肺循環も加齢変化を受け、

比較的軽い運動負荷で高齢者の肺動脈圧は、若年者より大きく上昇する。また加齢に伴って肺の血管床が減少することも知られている。5) 運動時の呼吸の加齢変化：運動負荷試験における運動耐容能や最大酸素摂取量は、加齢とともに減少する。

胸郭コンプライアンスの低下や呼吸筋力の低下も関与している。結果として、運動時に一回換気量を十分に増やすことができず、呼吸回数が相対的に上昇し、呼気終末の残気量をみると、若年者との差が、安静時よりさらに大きくなり、いわば過膨張した肺で呼吸している状態となる（図4）。高齢者の気道・肺の病態と疾患の関連を、（図5）に示す。

高齢リウマチに関して

上記のように、高齢であること・腎機能・呼吸機能の低下など生理的な老化に加え、合併症の多くなることから、若年者に対するように、T2T にのっとった積極的な治療ができない場合も多い。また高齢者を対象とした前向き試験がないのと、高齢者に対するガイドラインがないのも実情である。EORA の主な特徴として、急性発症で発熱、倦怠感、体重減少の発現頻度が高く、肩や膝などの大関節炎をきたしやすい。リウマチ性多発筋痛症やRS3PE 症候群との鑑別のほか、すでに変形性関節症を有する患者に RA が発症することもあり、その鑑別疾患は困難なこともある。一般的な診断手順を（図6）に示した。

RA の罹病期間が長くなると身体機能が低下するが、その要因は年齢よりも RA の疾患活動性があげられている。一方で、たとえ疾患活動性がコントロールされていても、合併症や

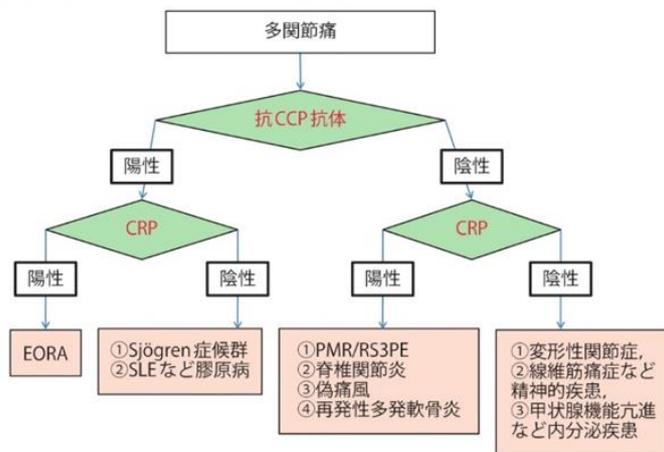


図6. 高齢者におけるRAと他の疾患の鑑別

ることで、フレイルから要介護状態への進展を避けることが重要である（図7）。RAの発症やそのコントロールに対する加齢の影響に関しては、重に治療「治療を控える」の組み合わせで、高齢者の治療にあたるということが重要である（図8）。

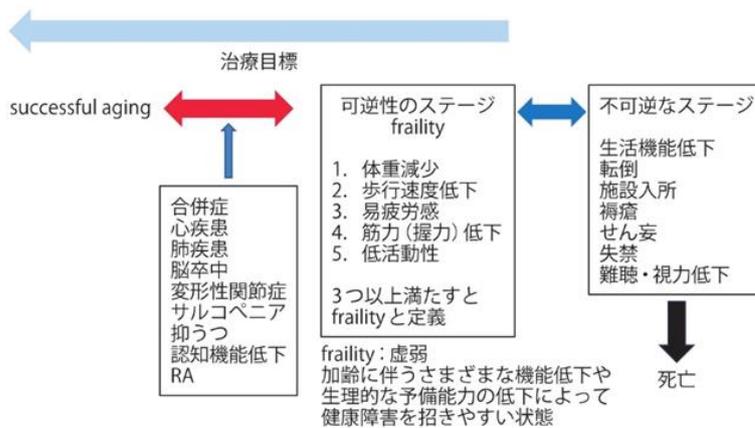


図7. 高齢RAの治療目標（杉原毅彦 リウマチ科 2016; 55: 334-338より転載）

認知機能低下、加齢に伴う身体機能低下、生活機能低下により、フレイルから要介護状態へ進行することがある。高齢 RA の関節破壊予測因子は、若年 RA と同様で、高疾患活動性、抗 CCP 抗体陽性、骨びらの存在である。したがって、高齢 RA の治療目標は低疾患活動性を目指し達成す

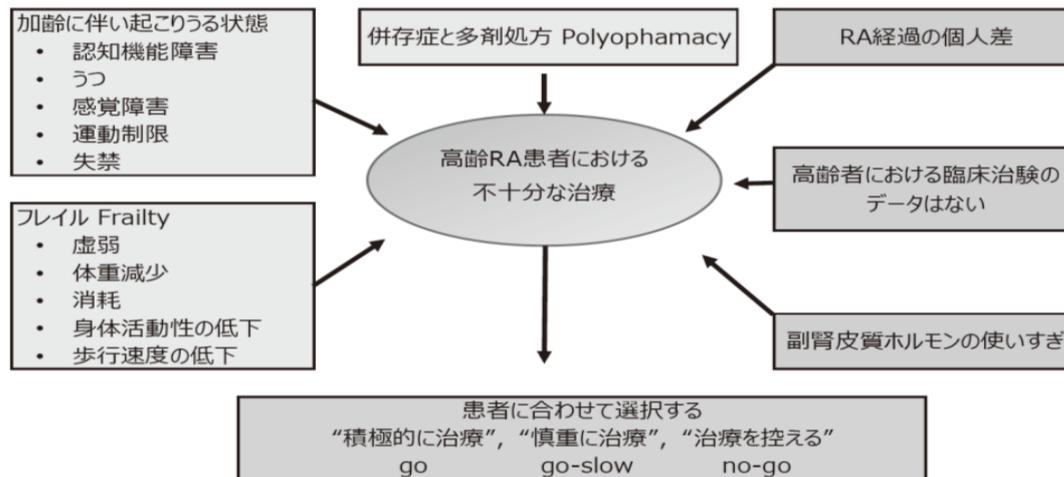


図8. 高齢RA患者の治療 (Boots Nat Rev Rheumatol 2013 ; 9: 604–613より)

文献

- 1) 植木幸孝ほか 関節リウマチ. 日内会誌 2017 ; 106 : 2118-2124.
- 2) 吉澤誠司 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). 第 18 回博多リウマチセミナー抄録集 2017 ;
- 3) Deal C L et al. The clinical features of elderly-onset rheumatoid arthritis: a comparison with younger-onset disease of similar duration. Arthritis Rheum. 1985; 28: 987-94
- 4) Imai E et al. Slower decline of glomerular filtration rate in the Japanese general population : a longitudinal 10—year follow—up study. Hypertens Res 2008; 31 : 433-441
- 5) Imai E et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. Clin Exp Nephrol 2009;13 : 621-630
- 6) Berg UB. Differences in decline in GFR with age between males and females. Reference data on clearances of inulin and PAH in potential kidney donors. Nephrol Dial Transplant 2006;21 : 2577—2582
- 7) Zhou XJ et al. The aging kidney. Kidney Int 2008; 74 : 710—720
- 8) 薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016. 日腎会誌 2016; 58 : 477—555
- 9) 山口泰弘. 高齢者の気道・肺機能. 日気食会誌 2014 ; 65 : 395-402
- 10) Boots, A M H et al. The influence of ageing on the development and management of rheumatoid arthritis Nat Rev Rheumatol 2013; 9: 604–613