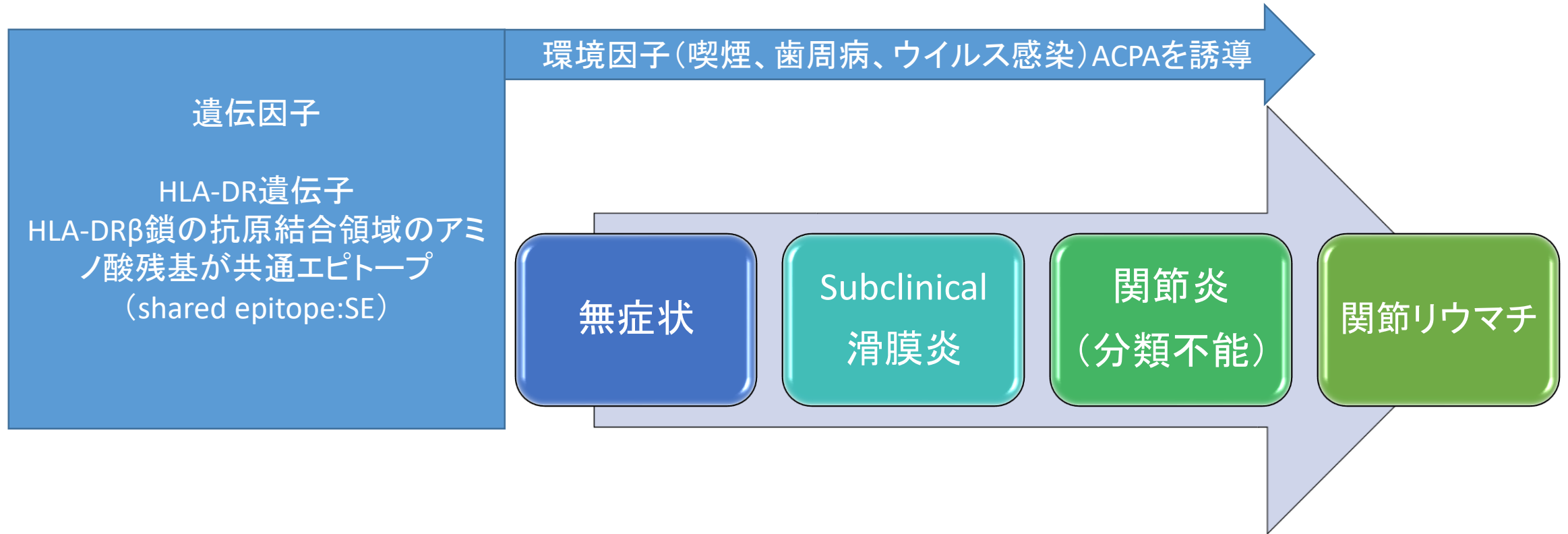


平成28年12月13日

# 高齢者の関節リウマチ治療 の実際と問題点

中島内科循環器科メンタルクリニック  
中島 滋夫

# 自己抗体陽性のRAの発症過程



ACPA:anti-cyclic citrullinated protein/peptide antibody(抗シトルリン化蛋白/ペプチド抗体)

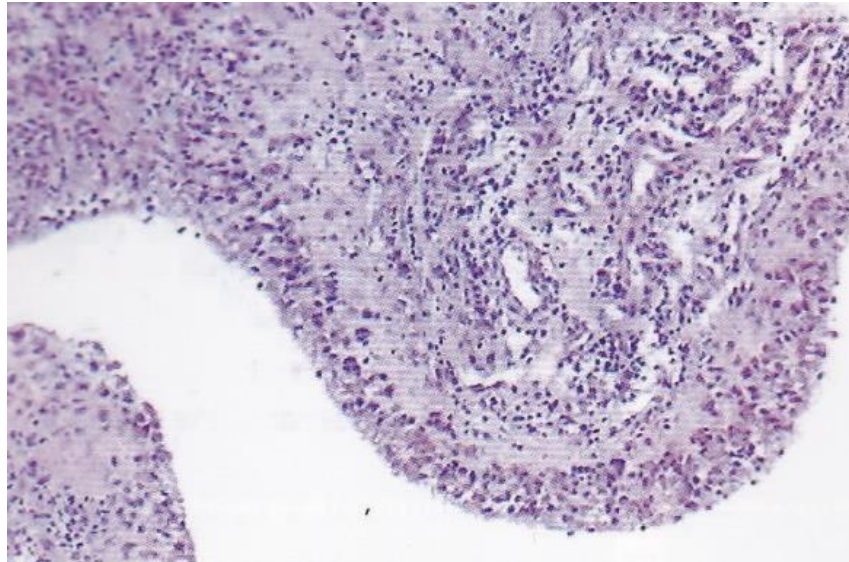


# 関節滑膜炎の病理像

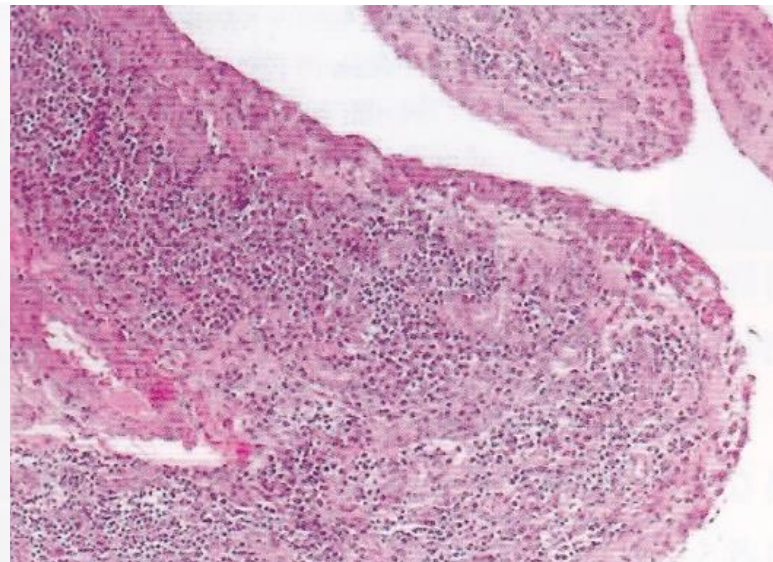
*EULAR Textbook on Rheumatic Disease 2<sup>nd</sup> ed. 2013:66*

関節滑膜の正常組織像

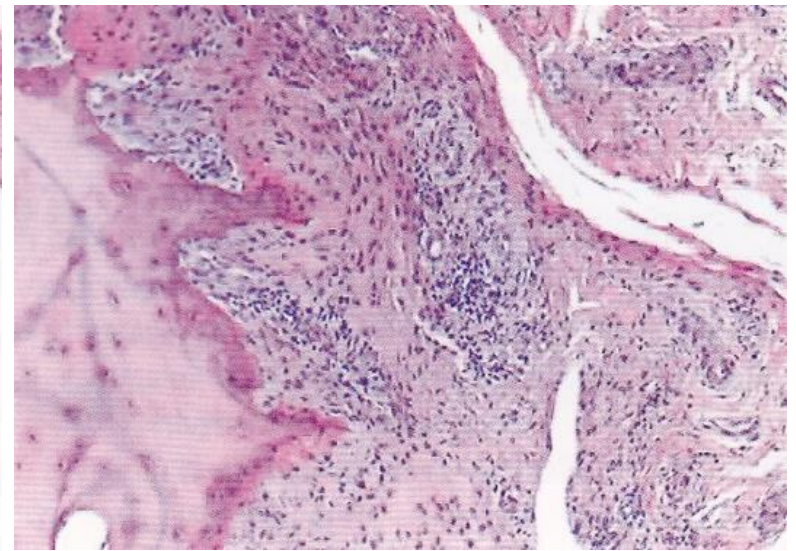
内膜は1~3層、線維芽細胞、マクロファージ由来の細胞で構成  
内膜下層には血管



内膜過形成、内膜下層に単核球浸潤、血管新生



内膜多層化、内膜下層に炎症細胞浸潤多数



骨軟骨破壊

# ACR/EULAR RA分類基準2010 RA6点以上

## 関節の腫脹/圧痛

- 1点: 大関節に2-10個
- 2点: 小関節に1-3個
- 3点: 小関節に4-10個
- 5点: 複数の小関節領域に>10個

## 炎症マーカー

1点: CRP>0.3、赤沈>10/20

## RF/抗CCP抗体

- 1点: 1つが陽性(RF>0.5/CCP>3.5)
- 2点: 1つが陽性高力価  
(RF>1.5/CCP>13.5)

## 滑膜炎持続期間

1点:  $\geq 6$ 週間

# 活動性の評価

## ①SDAI (simplified disease activity index)

圧痛関節数 + 腫脹関節数 + 患者による全般的評価 (10cmVAS)  
+ 医師による全般的評価 (10cmのVAS) + CRP(mg/dl)

## ②CDAI (Clinical Disease Activity Index)

圧痛関節数 + 腫脹関節数 + 患者による全般的評価 (10cmのVAS)  
+ 医師による全般的評価 (10cmのVAS)

## ③DAS28 (Disease Activity Score)

$0.56 \times \sqrt{\text{圧痛関節数}} + 0.28 \times \sqrt{\text{腫脹関節数}} + 0.70 \times \ln(\text{CRP} \times 10+1)$   
+  $0.014 \times \text{患者による全般評価 (100mmVAS)}$



# DAS28CRP

$$= 0.56 \times \sqrt{\text{TJC}} + 0.28 \times \sqrt{\text{SJC}} + 0.36 \times \text{LN}((\text{CRP}) \times 10 + 1) + 0.014 \times (\text{VAS}) + 0.96$$

TJC: 圧痛関節数

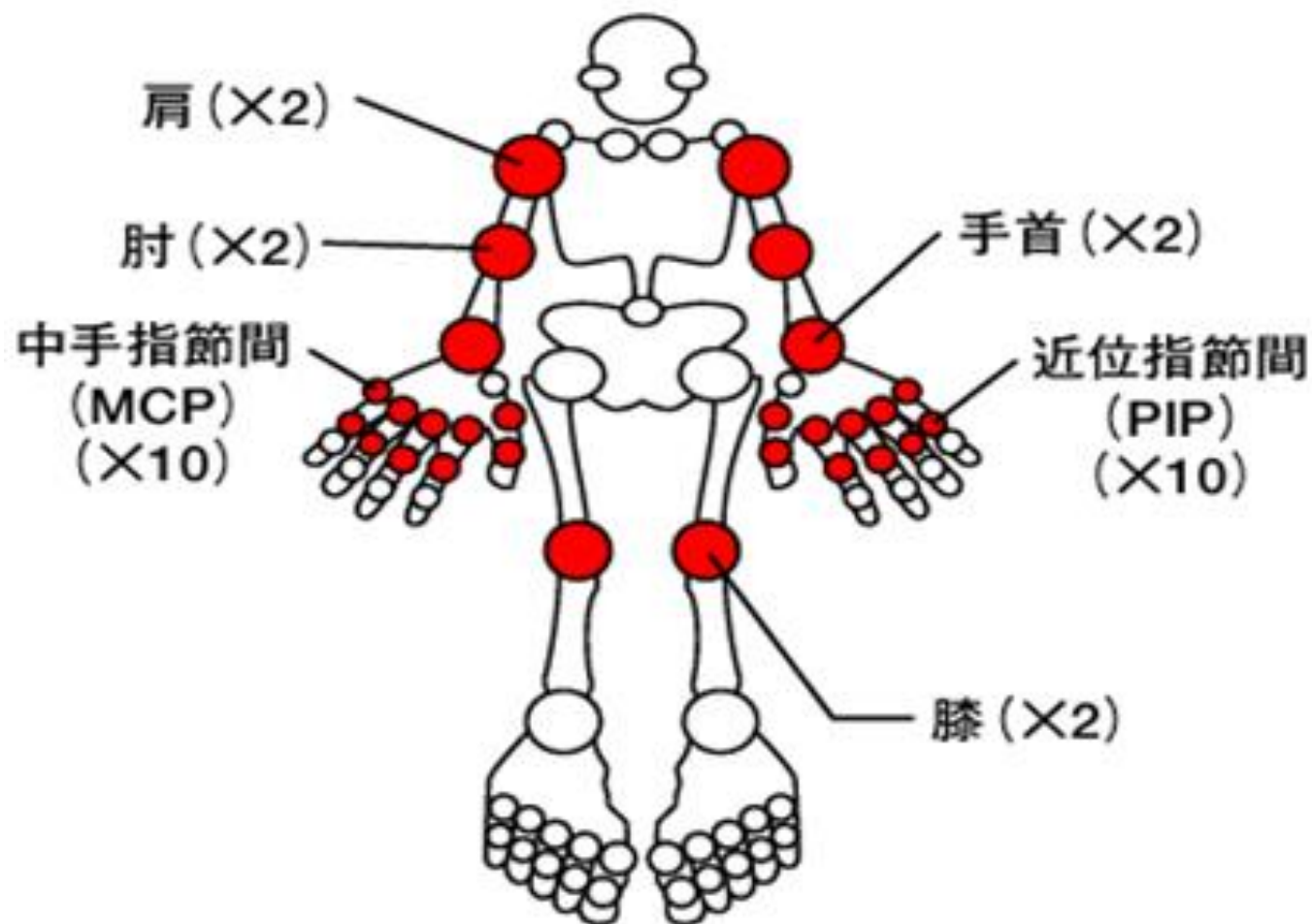
SJC: 腫脹関節数

LN : 自然対数

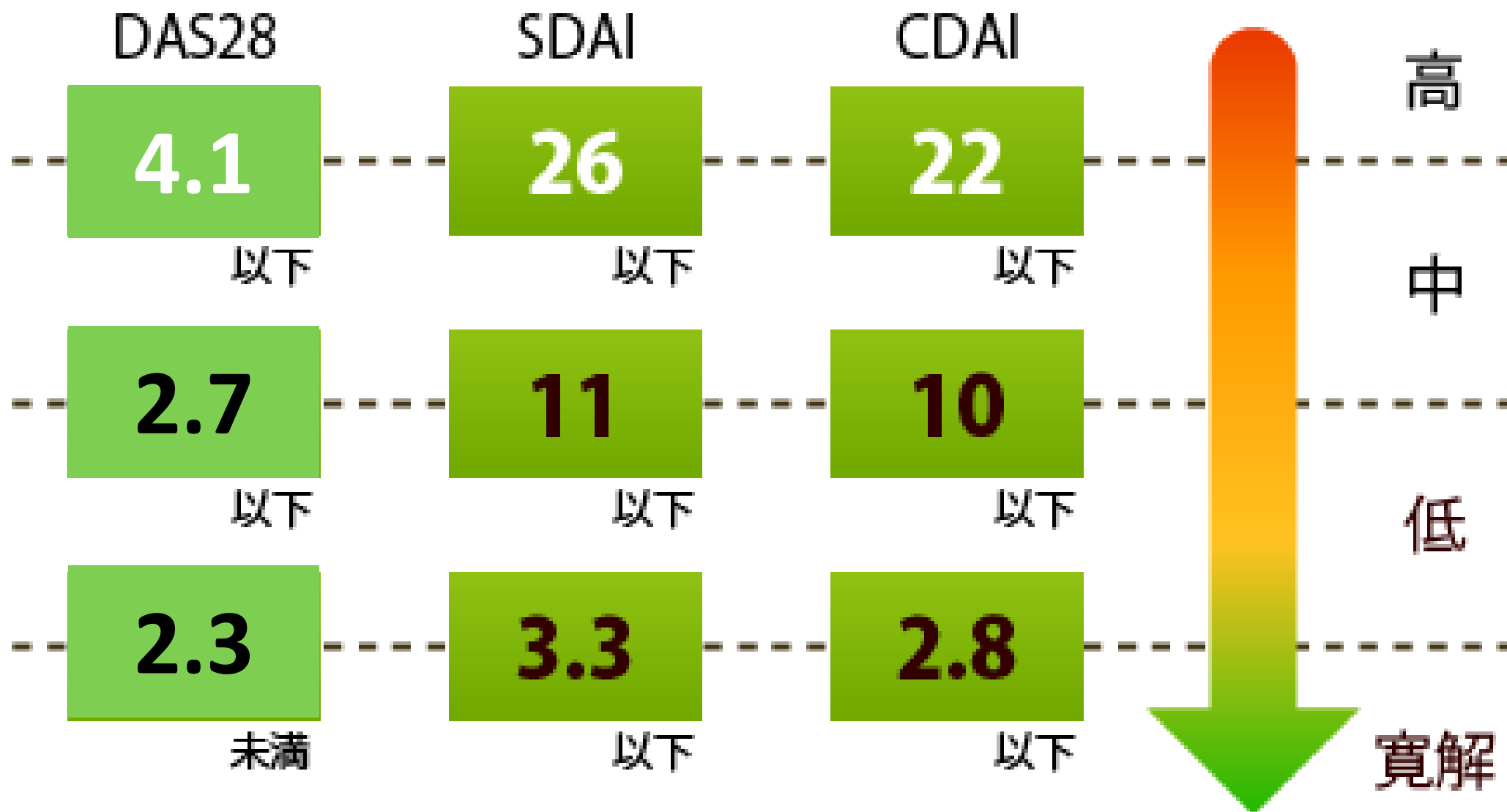
CRP: mg/dl

VAS: 患者による全般評価(0-100mm)

DAS28	Disease activity
>4.1	High
2.7-4.1	Morderate
2.3-2.6	Low
<2.3	remission



# 疾患活動性指標



# Case① 83才 女性

- 心房細動のため2011年5月当院初診
- 胸部XP、CTで肺気腫あり、禁煙勧める。
- 関節リウマチのため6月よりブシレート(ブシラミン)150mg投与開始。
- 2011年9月よりMTX4mgに投与変更
- 2012年11月よりMTX6mg
- 2013年4月より大球性貧血
- 2013年9月よりMTX8mg
- 2014年4月よりシンポニー50mg投与開始

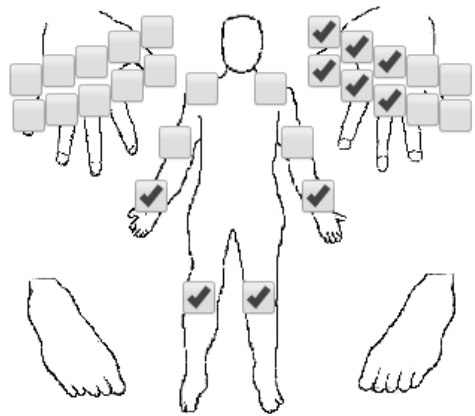


Case① 83才 女性

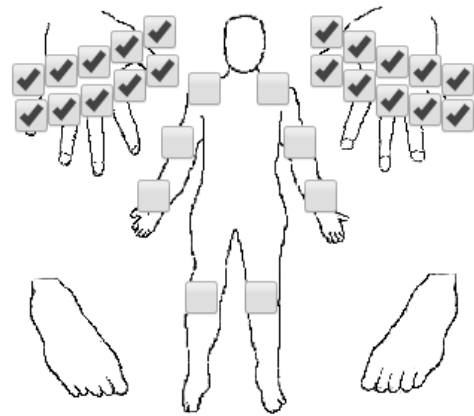


# Case① 83才 女性

圧痛関節: Tender joints



腫脹関節: Swollen joints



CRP (mg/dl)

0.28

1	2	3	.
4	5	6	0
7	8	9	C

VAS (0-100)

30

1	2	3	
4	5	6	0
7	8	9	C

Calculate

DAS28CRPを調べる

Reset

DAS28CRP	疾患活動性
4.1 <	高い
2.7~4.1	中等度
<2.7	低い
<2.3	寛解

www.med.osaka-u.ac.jp の内容: ×

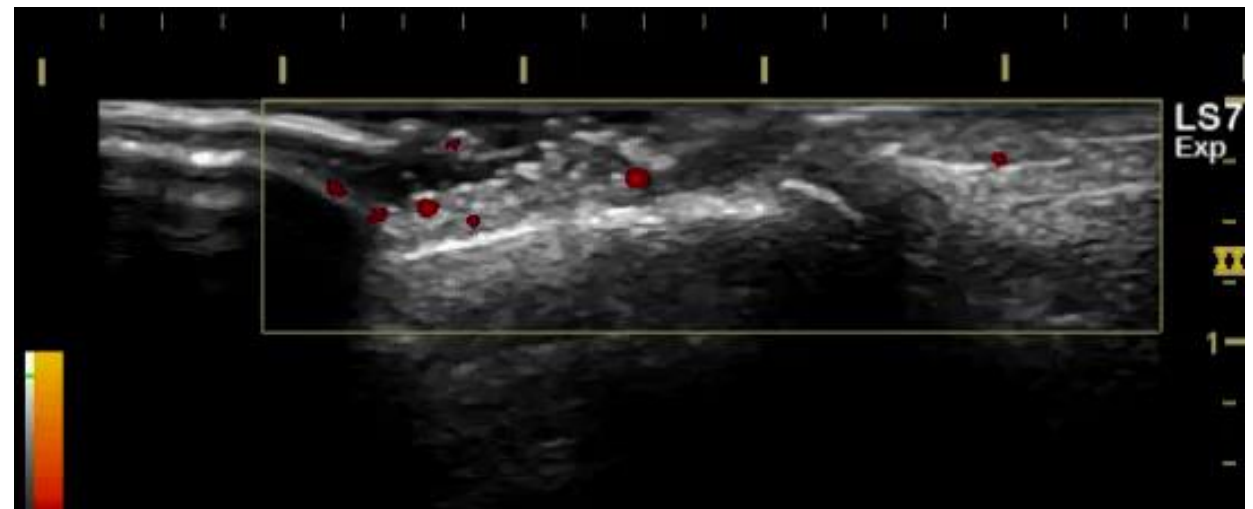
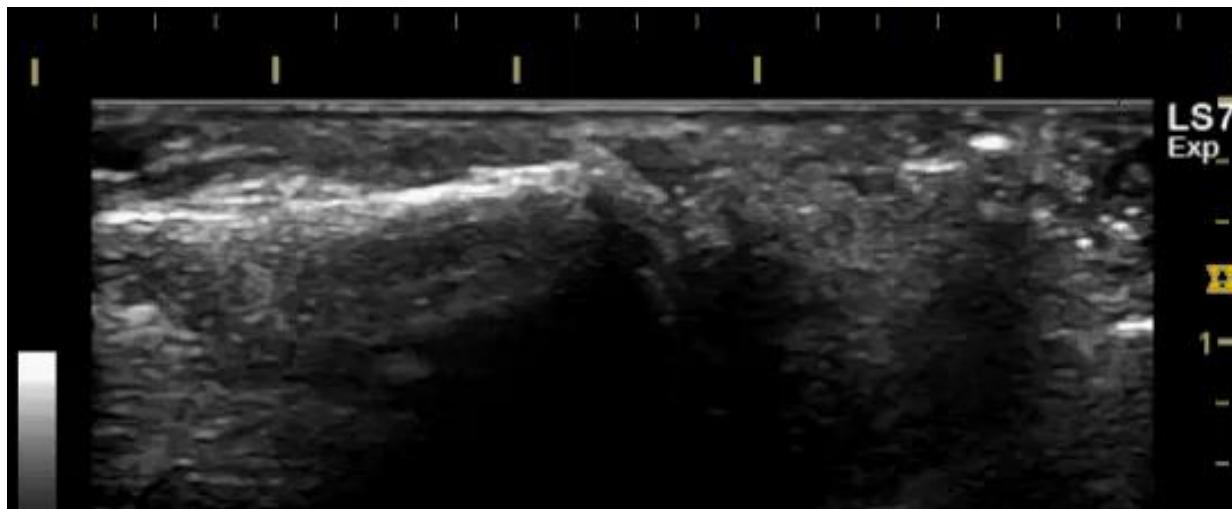
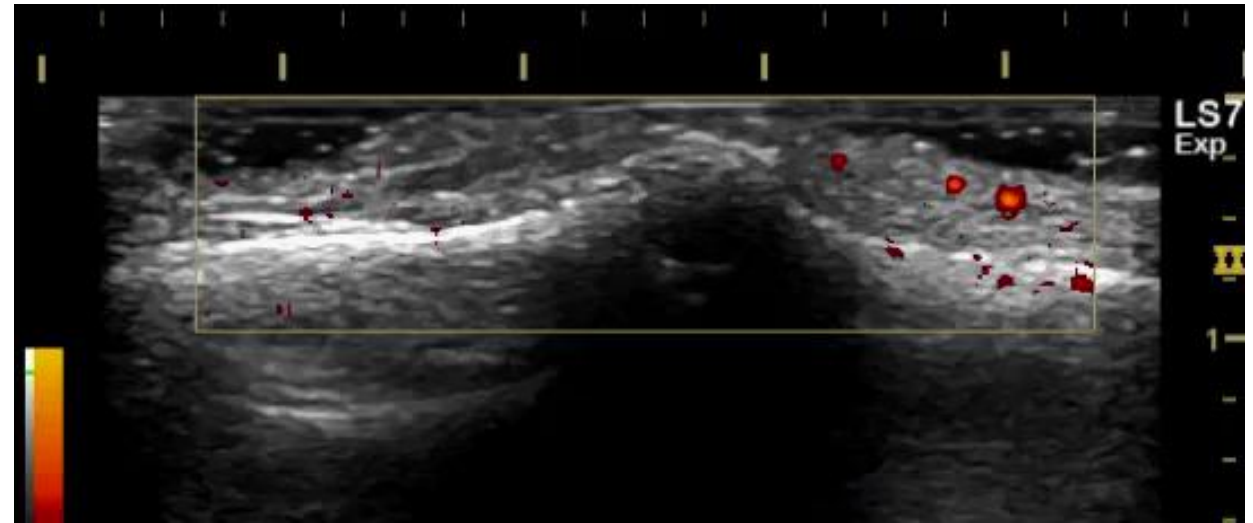
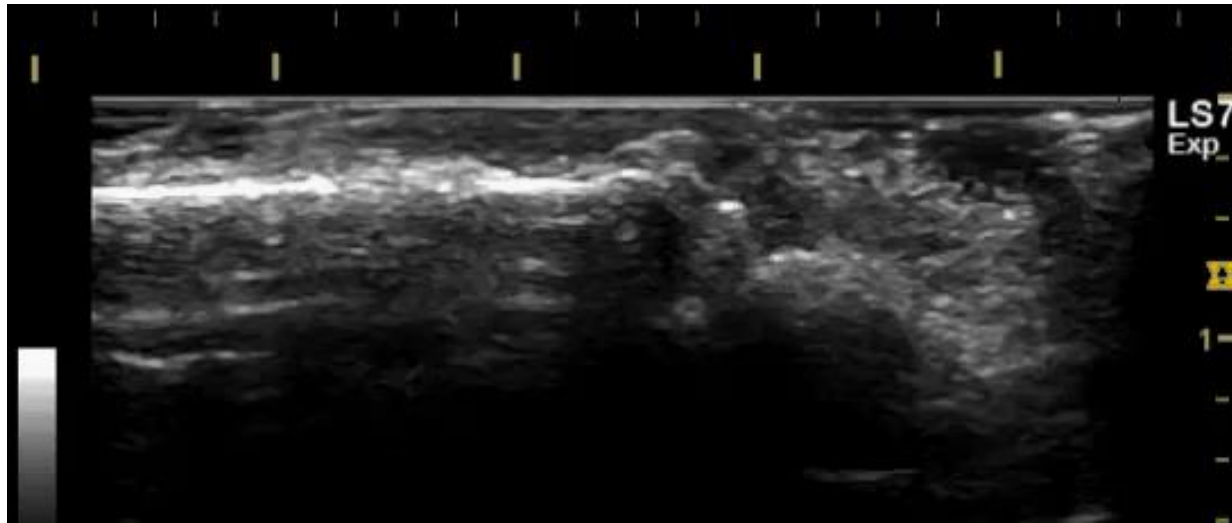
DAS28は4.88

このページでこれ以上ダイアログボックスを生成しない

OK

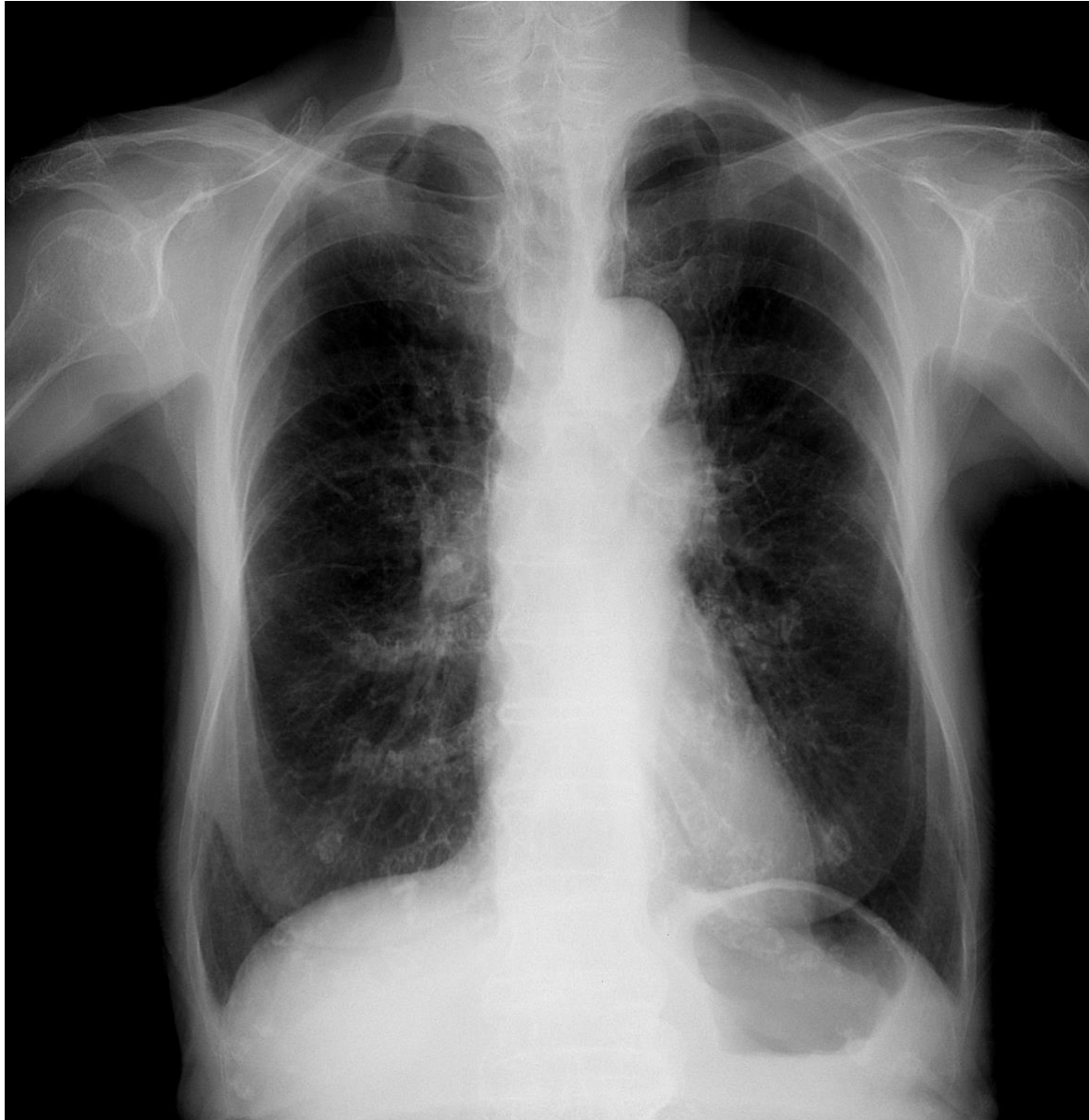
\* An Rheum Dis 2007;66:8:70-9(DAS28-CRPの評価)

# Case① 83才 女性





# Case① 83才 女性



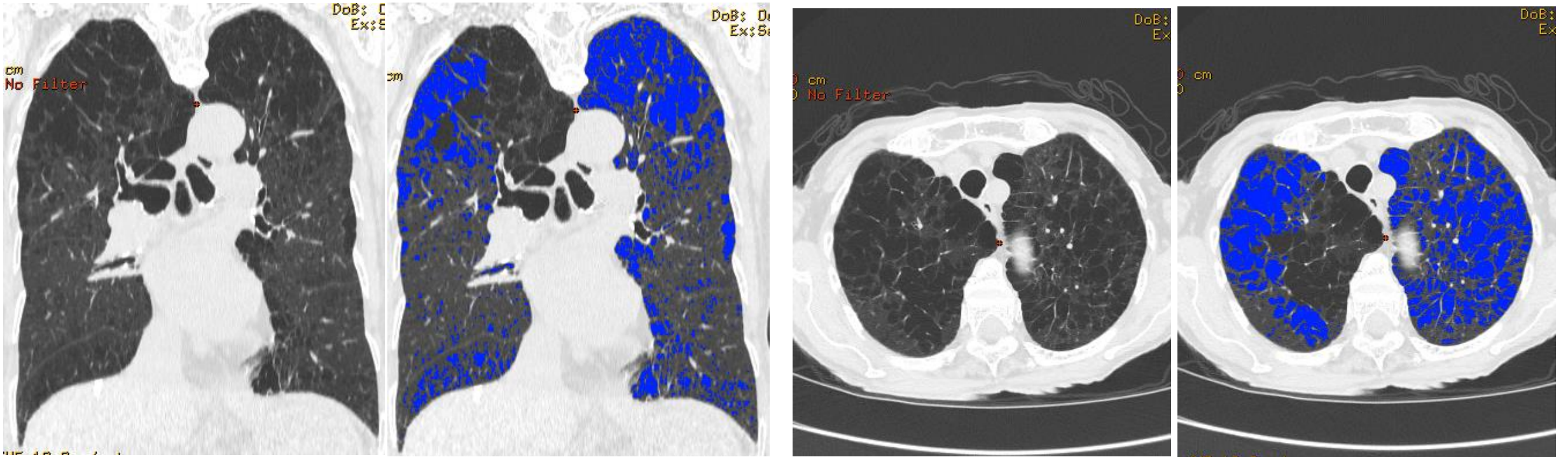
タバコ20本/日、60年間

FEV1.0% 47.0

%FEV68.3

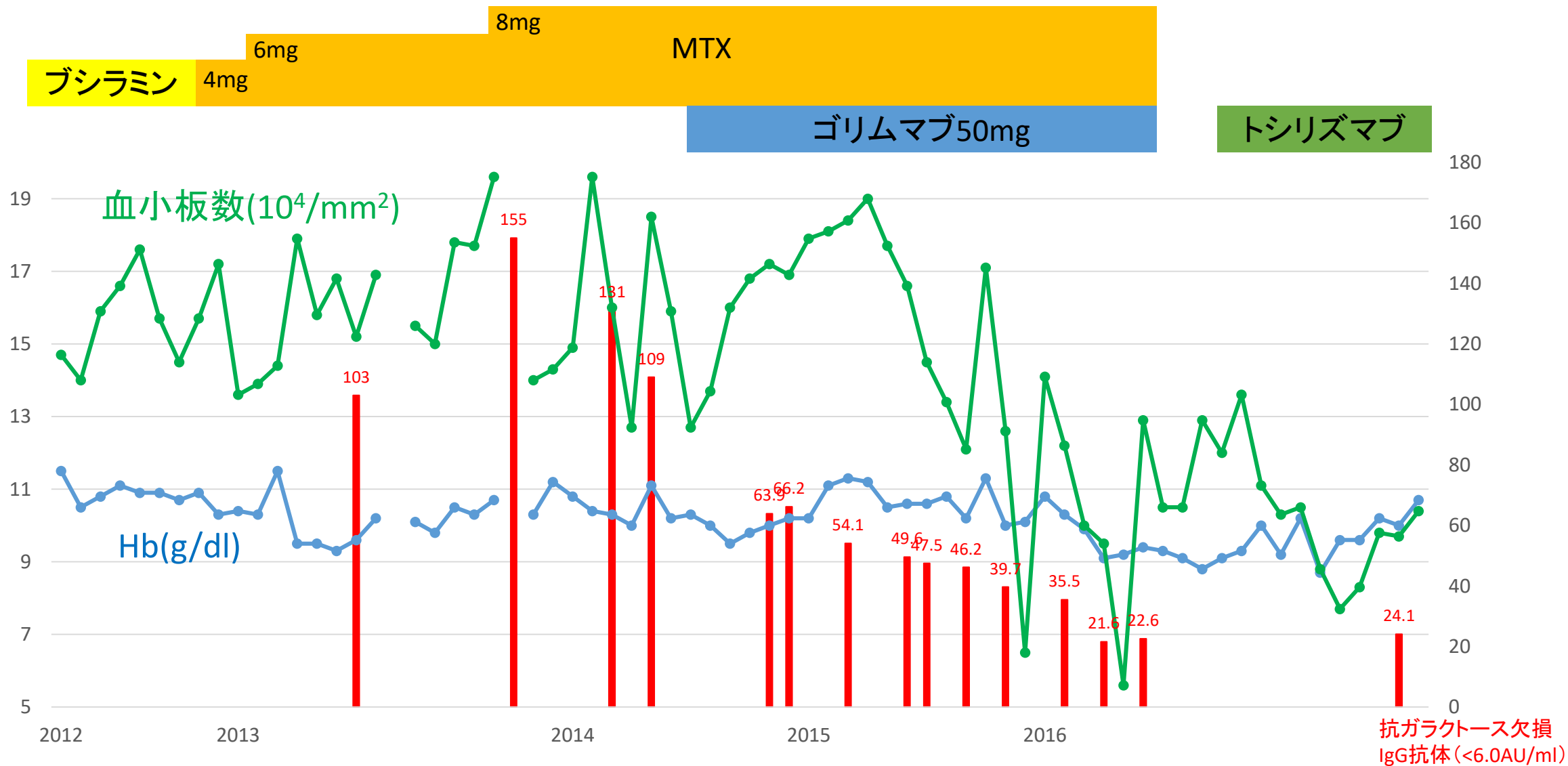
# Case① 83才 女性 胸部CT

## LAA:low attenuation area



Range Name	Range values	Right Lung Right Lung	Left Lung Left Lung	Total Lung Volume Combined Lungs
-950 HU	[-1024 / -950]	18.9338 %	22.2491 %	20.563 % / 0.8651 L
> -950 HU	[-950 / 3071]	81.0662 %	77.7509 %	79.437 % / 3.3419 L
	<b>Total</b>	<b>2.1396 L</b>	<b>2.0674 L</b>	<b>4.207 L</b>

# Case① 83才 女性

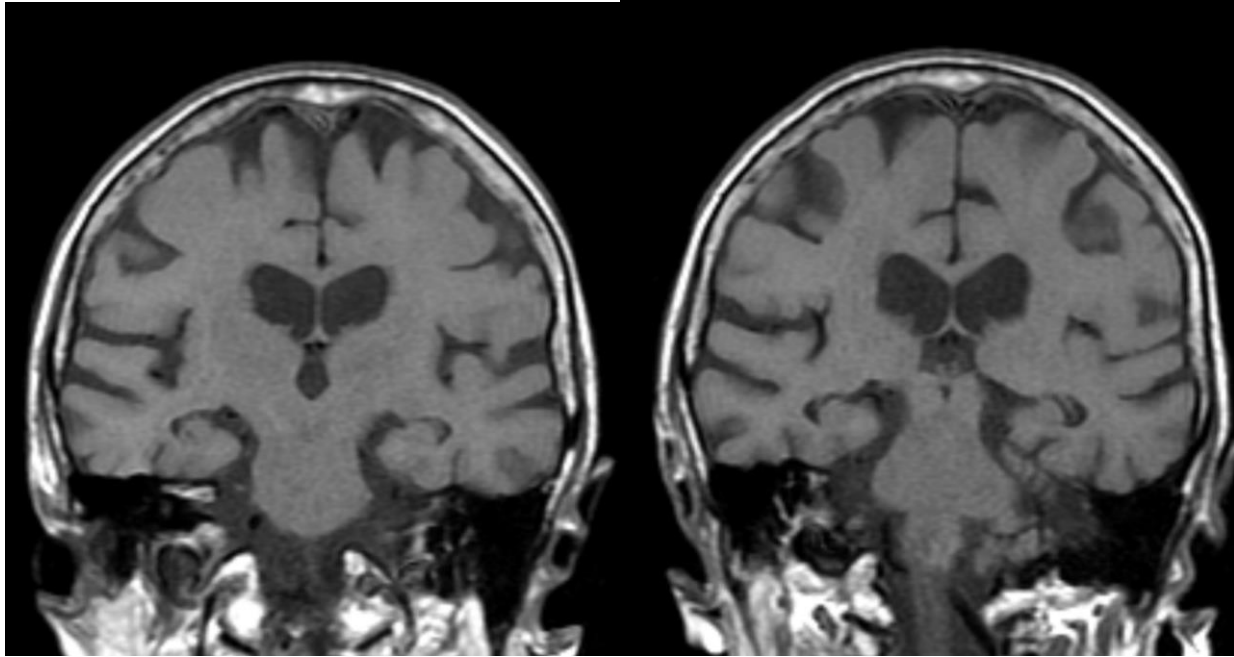




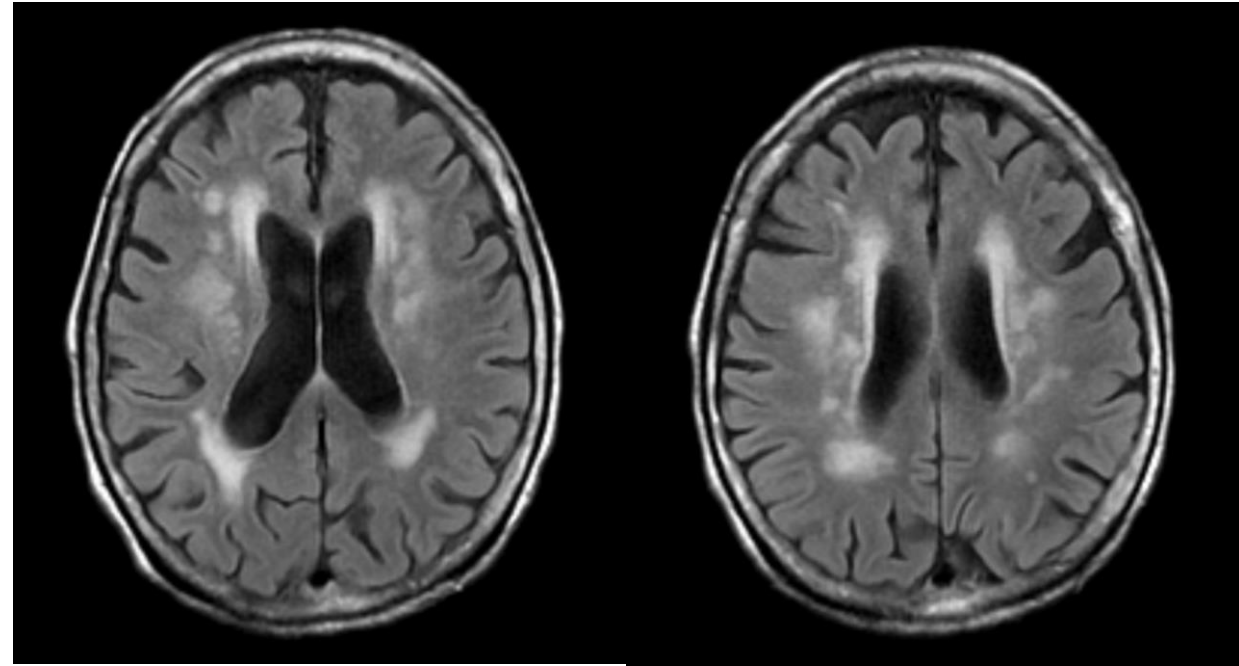
# Case① 83才 女性

- 心房細動のため2011年5月当院初診
- 胸部XP、CTで肺気腫あり、禁煙勧める。
- 関節リウマチのため6月よりブシレート(ブシラミン)150mg投与開始
- 2011年9月よりMTX4mg投与開始
- 2012年11月よりMTX6mg
- 2013年4月より大球性貧血
- 2013年9月よりMTX8mg
- 2014年4月よりシンポニー50mg投与開始
- 2016年6月Hb9.2、Plet $5.6 \times 10^4 \text{mm}^3$ と低下しMTX、シンポニー中止
- 7月25日よりアクテムラ開始。
- 7月27日に幻視、せん妄状態となり、レビー小体型認知症の診断

# Case① 83才 女性 MRI

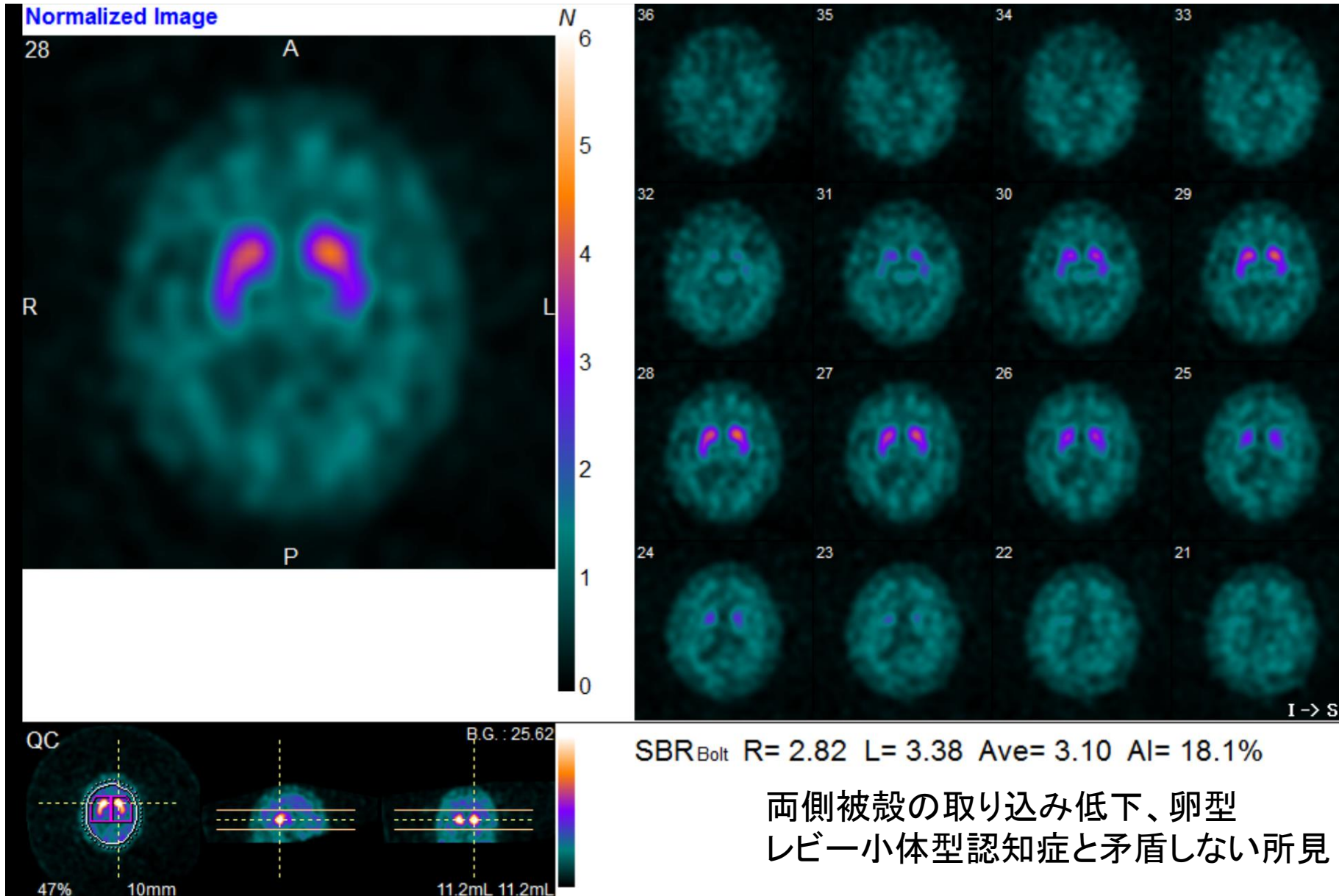


海馬の萎縮



大脳深部白質の虚血性変化

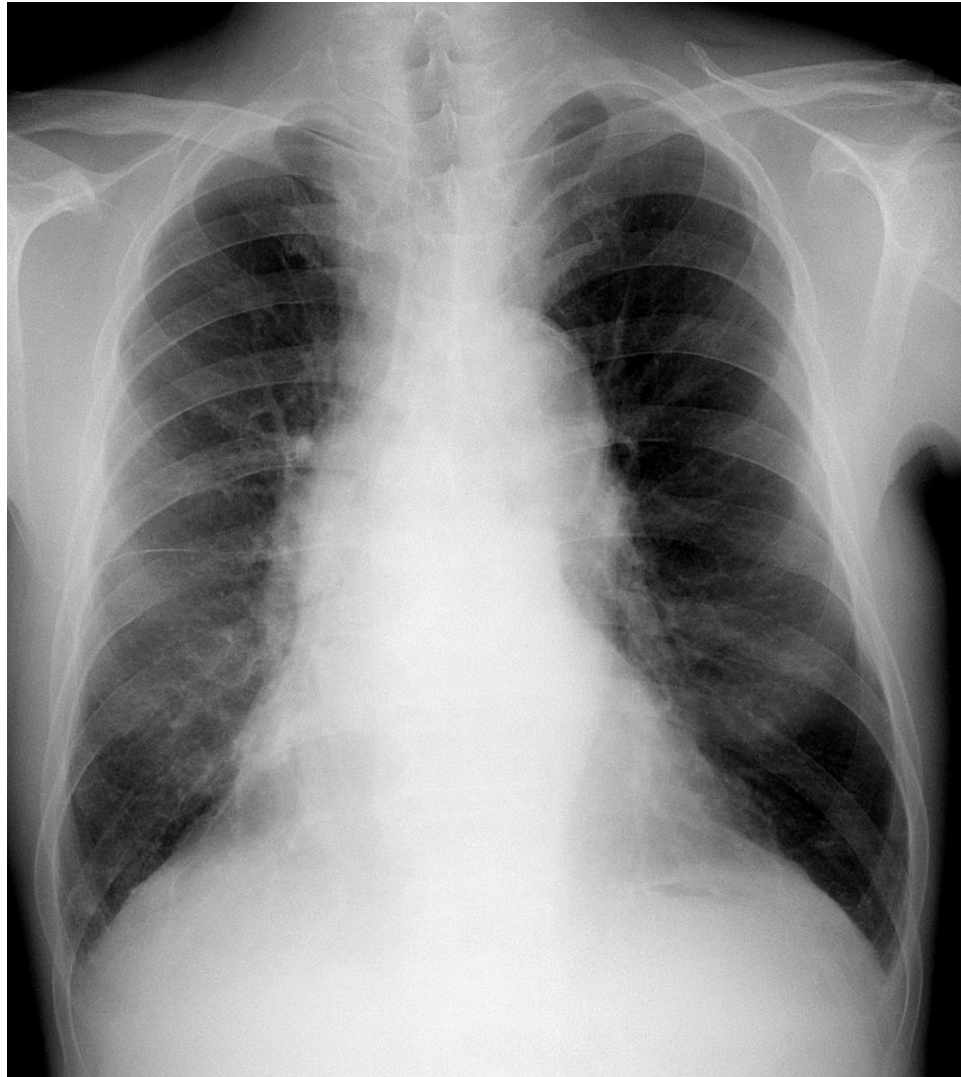
# Case① 83才 女性 DAT-SCAN



## Case② 70才 ♂

- 2007年11月5日関節リウマチ、高血圧、高尿酸血症のため当院初診  
リマチル(ブシラミン)100mg投与
- 2009年5月にMTX4mg投与、Cr1.44(Ccr37.5)
- 2010年11月空咳あり。胸部XPで左下肺野に線状網状影、KL-6 555と  
上昇し、MTX一時中止、Cr1.39(39.0)

Case② 70才 ♂





# Case② 70才 ♂

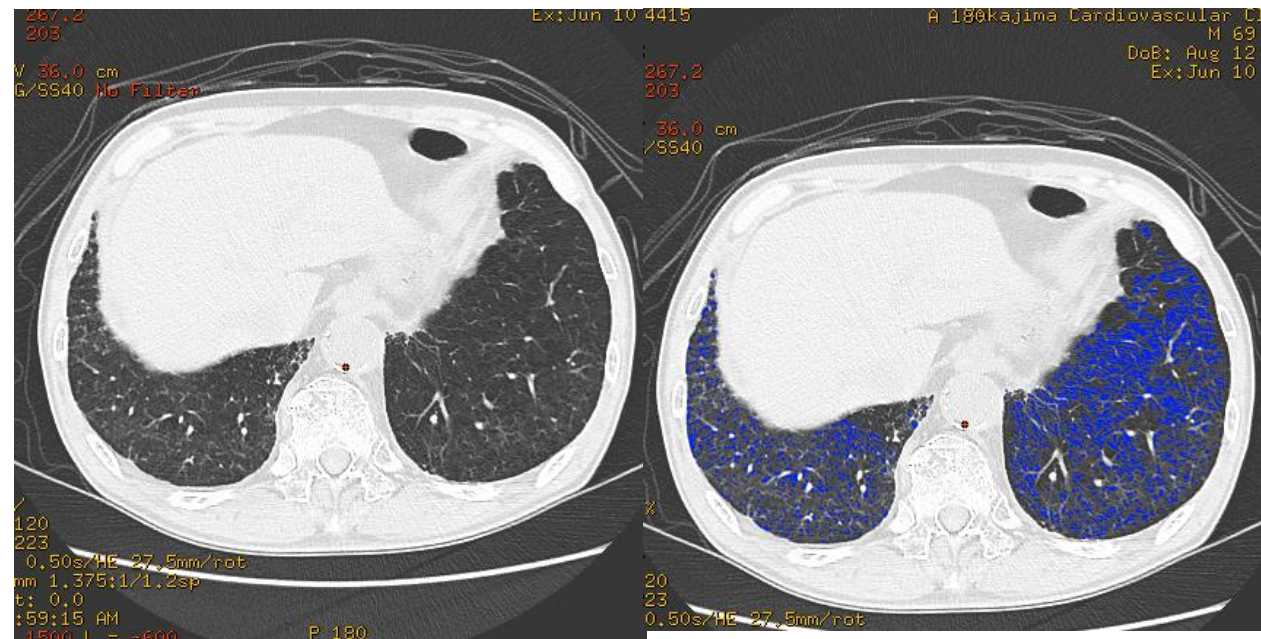
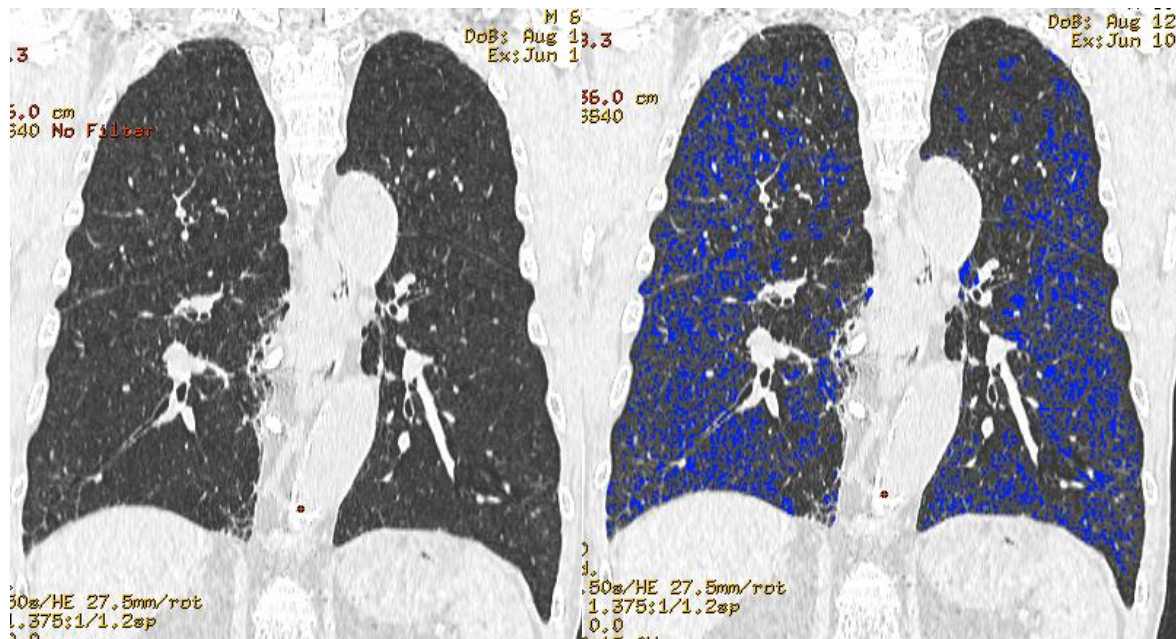


Image Name

Range values

Right Lung

Left Lung

Total Lung Volume

>10 HU

[-1024 /  
-950]

Right Lung

Left Lung

Combined Lungs

<950 HU

[-950 /  
3071]

75.8392 %

69.0212 %

72.5789 % / 2.2515 L

Total

1.6188 L

1.4834 L

3.1022 L

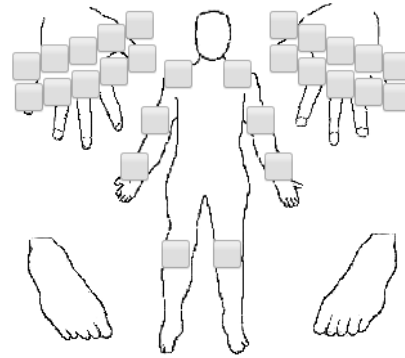


## Case② 70才 ♂

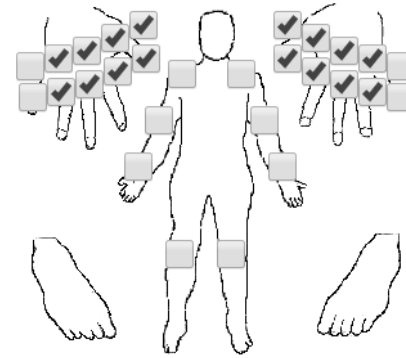
- 2007年11月5日関節リウマチ、高血圧、高尿酸血症のため当院初診リマチル(ブシラミン)100mg投与
- 2009年5月にMTX4mg投与、Cr1.44(Ccr37.5)
- 2010年11月空咳あり。胸部XPで左下肺野に線状網状影、KL-6 555と上昇し、MTX一時中止、Cr1.39
- 2010年12月よりMTX再開
- 2014年4月 シンポニー50mg投与開始、Cr1.62(Ccr33.4)
- 2015年12月、Cr1.92(Ccr28.2)と上昇しMTX中止、シンポニー100mgに増量
- 2016年9月2日Cr2.02(Ccr26.8)、Hb8.5g/dlと低下したため原因検索のため入院

# Case② 70才 ♂

圧痛関節: Tender joints



腫脹関節: Swollen joints



CRP (mg/dl)

0.58

1	2	3	.
4	5	6	0
7	8	9	C

VAS (0-100)

10

1	2	3	
4	5	6	0
7	8	9	C

Calculate

www.med.osaka-u.ac.jp の内容: x

DAS28は2.91

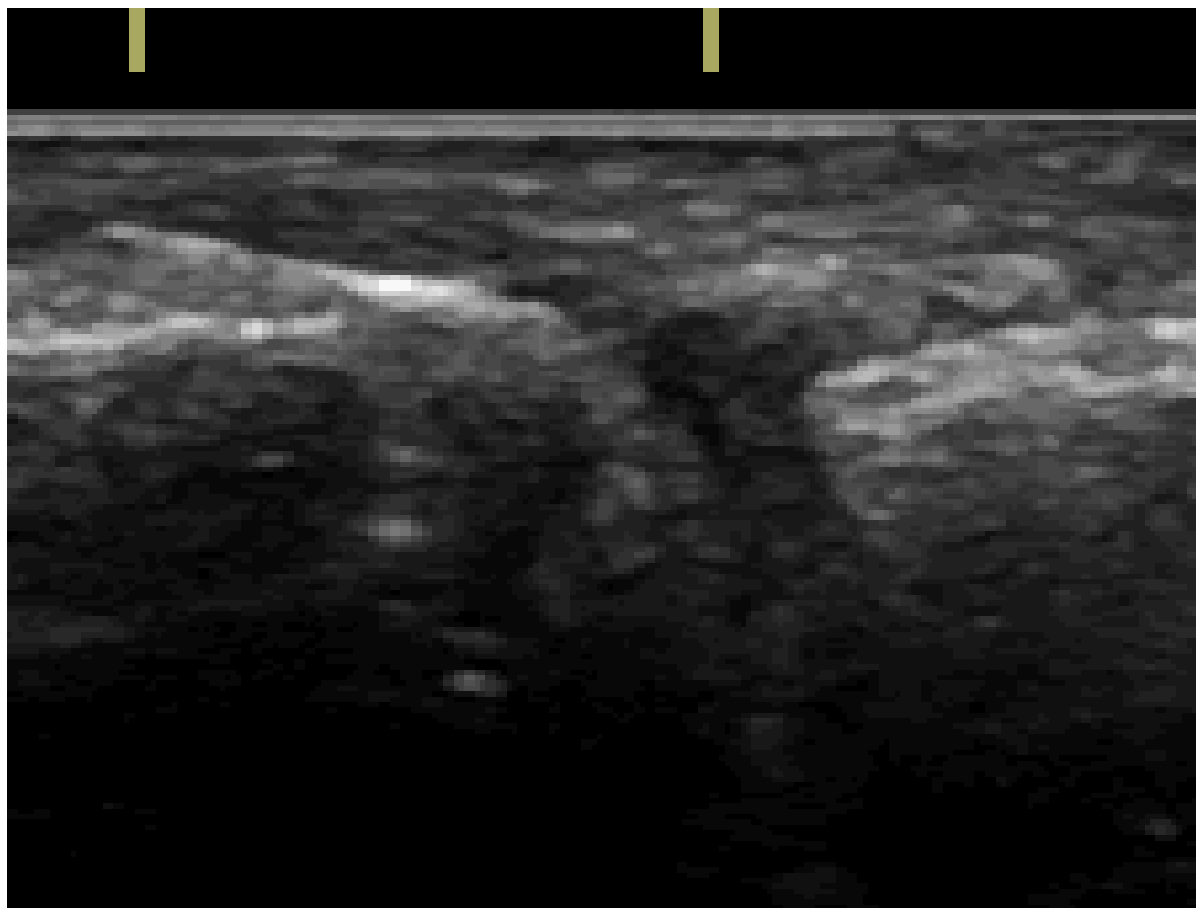
このページでこれ以上ダイアログボックスを生成しない

OK

DAS28CRP	疾患活動性
4.1<	高い
2.7~4.1	中等度
<2.7	低い
<2.3	寛解

\* An Rheum Dis 2007;66:8:70-9(DAS28-CRPの評価)

Case② 70才 ♂



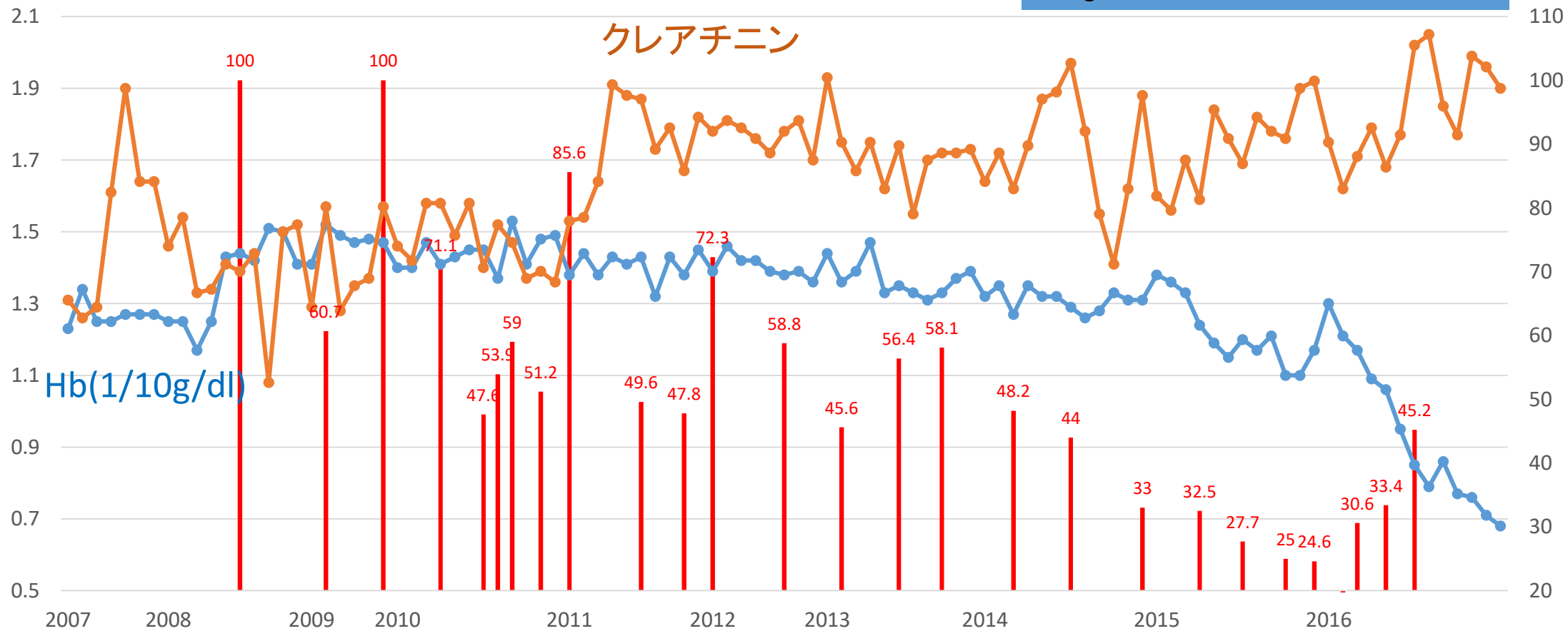
# Case② 70才 ♂

ブシラミン

MTX4mg

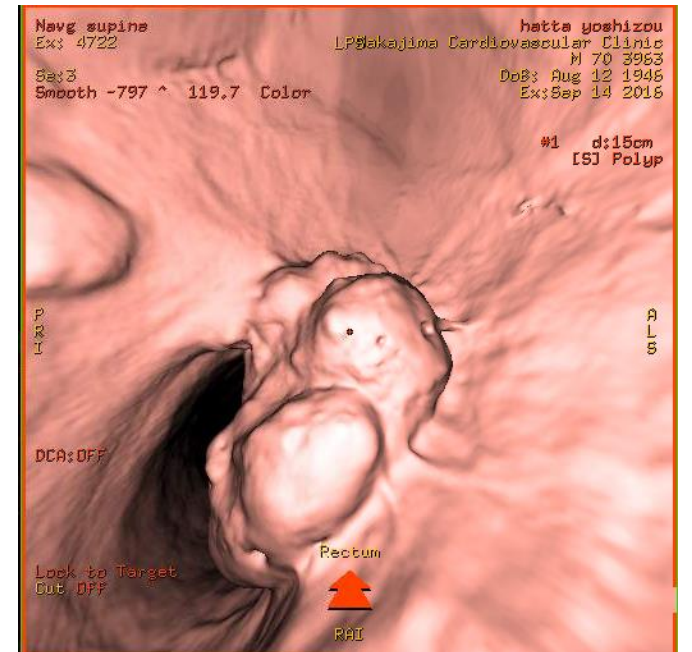
100mg

50mg ゴリムマブ



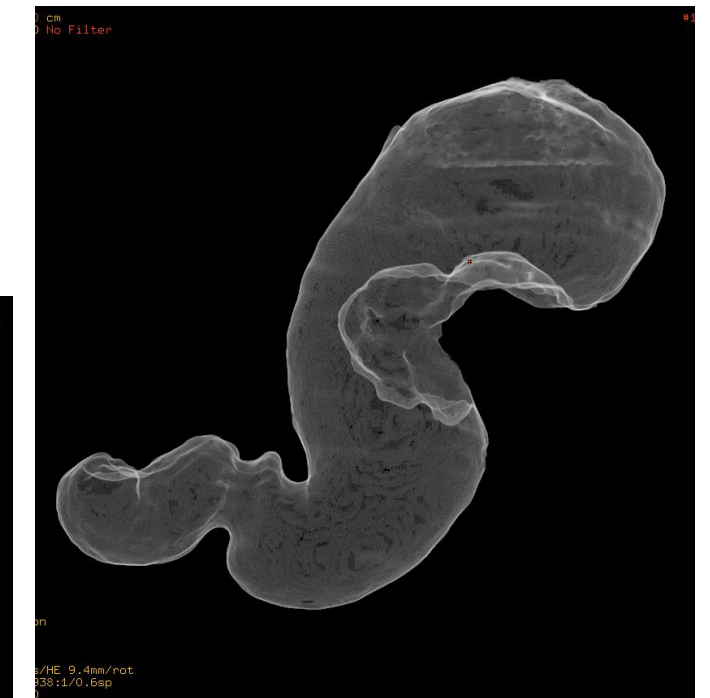
抗CCP抗体(<4.5U/ml)

# Case② 70才 ♂ CT仮想胃透視、内視鏡



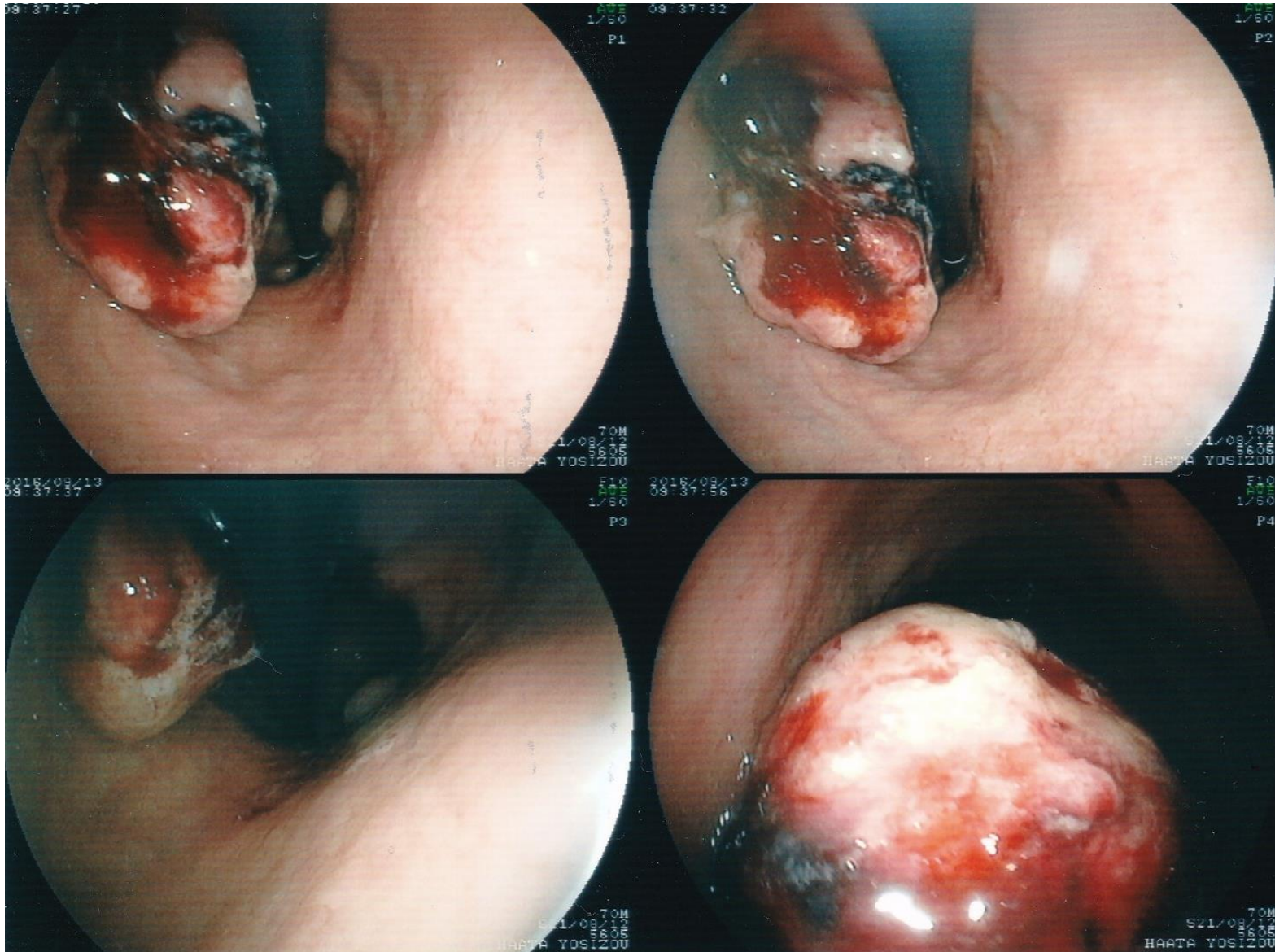


# Case② 70才 ♂ CT仮想胃透視、内視鏡





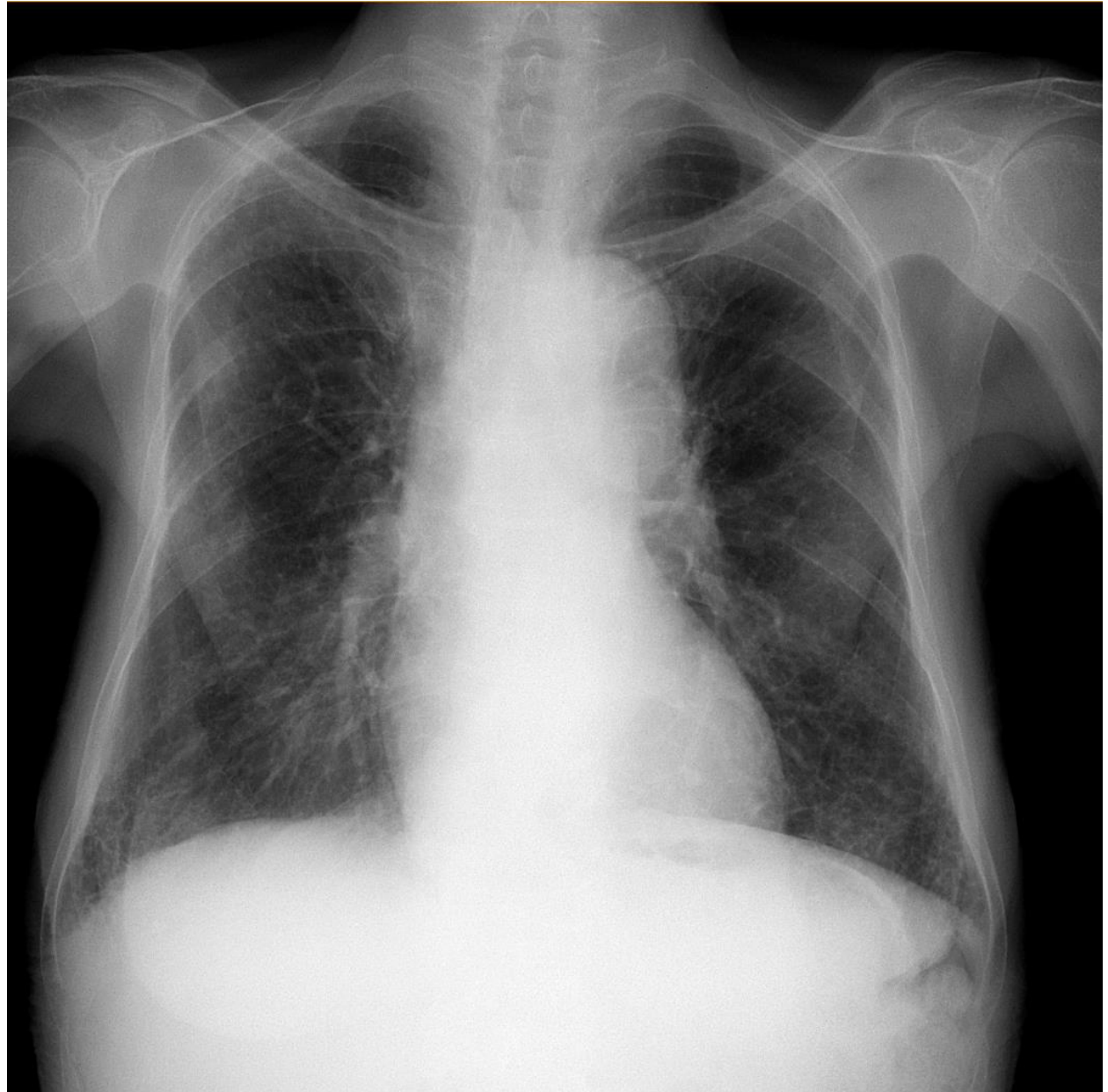
Case② 70才 ♂



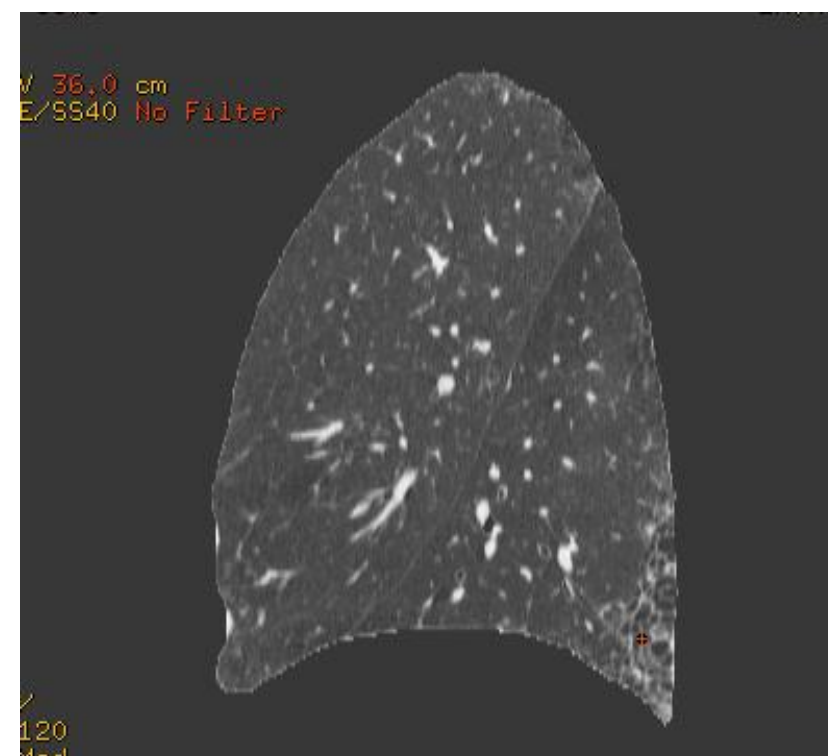
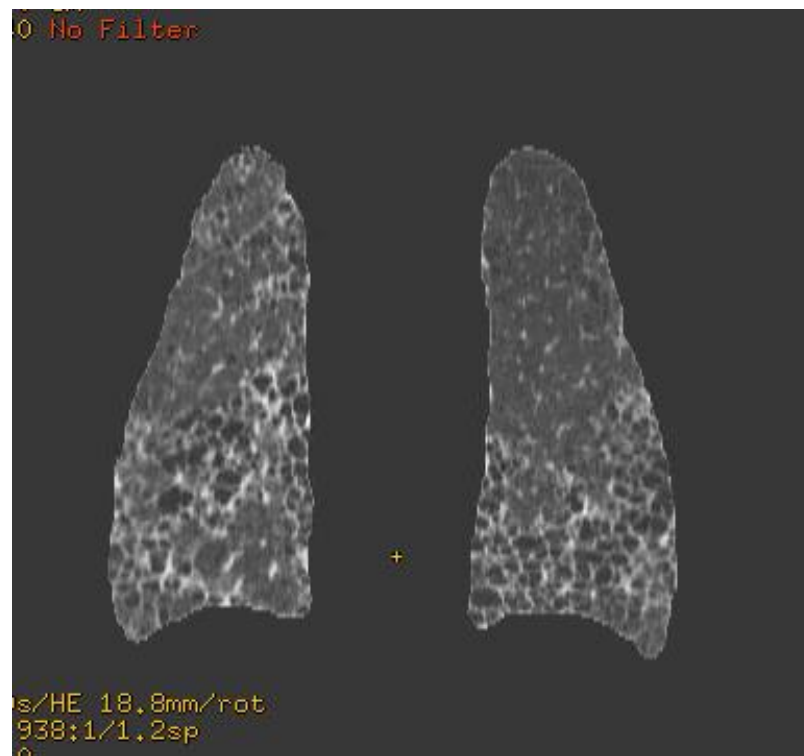
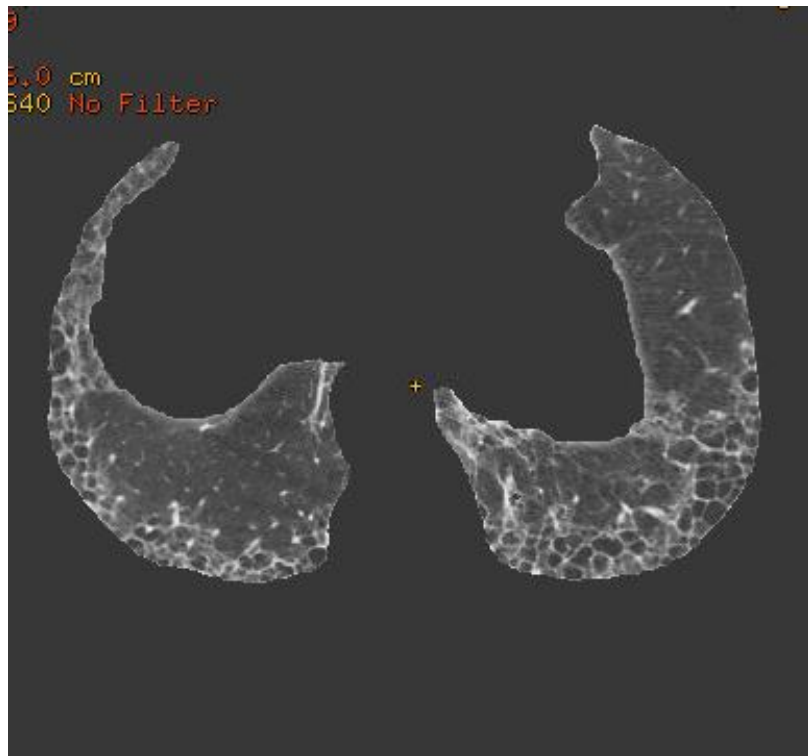
## Case③ 85才 女

- 2000年高血圧で当院初診
- 2012年9月胸部XPで間質性肺炎の所見
- 2012年10月両手指、膝関節痛あり、RF、抗CCP抗体陽性
- 高齢およびHBキャリアのためRAの治療を拒否しボルタレン座薬で経過観察

Case③ 85才 女



# Case③ 85才 女 胸部CT



## Case③ 85才 女

- 2000年高血圧で当院初診
- 2012年9月胸部XPで間質性肺炎の所見
- 2012年10月両手指、膝関節痛あり、RF、抗CCP抗体陽性
- 高齢およびHBキャリアのためRAの治療を拒否しボルタレン座薬で経過観察
- 2014年10月にMTX治療に同意し4mg投与開始、同時にバラクルード0.5mg隔日投与開始
- 2015年6月よりシンポニー50mg投与開始
- 2015年8月よりMTX6mgに増量
- 2016年2月にHb低下出現
- 8月に貧血増悪しMTXおよびシンポニー一時中止とし入院



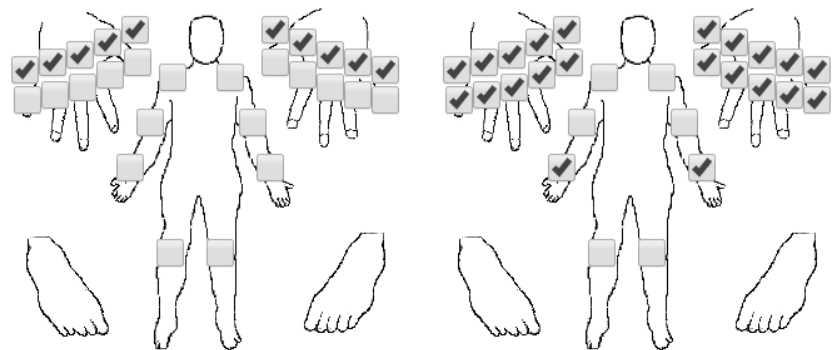
Case③ 85才 ♀



# Case③ 85才 女

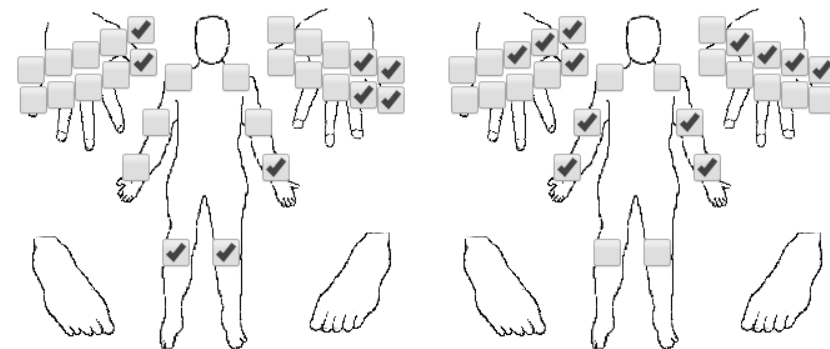
圧痛関節: Tender joints

腫脹関節: Swollen joints



圧痛関節: Tender joints

腫脹関節: Swollen joints



CRP (mg/dl)

VAS (0-100)

Calculate

3.67

1	2	3	.
4	5	6	0
7	8	9	C

30

1	2	3	
4	5	6	0
7	8	9	C

www.med.osaka-u.ac.jp の内容:

DAS28は5.77

このページでこれ以上ダイアログボックスを生成しない

OK

CRP (mg/dl)

VAS (0-100)

Calculate

1.53

1	2	3	.
4	5	6	0
7	8	9	C

40

1	2	3	
4	5	6	0
7	8	9	C

DAS28CRPを調べる

Reset

DAS28CRP	疾患活動性
4.1 <	高い
2.7~4.1	中等度
<2.7	低い
<2.3	寛解

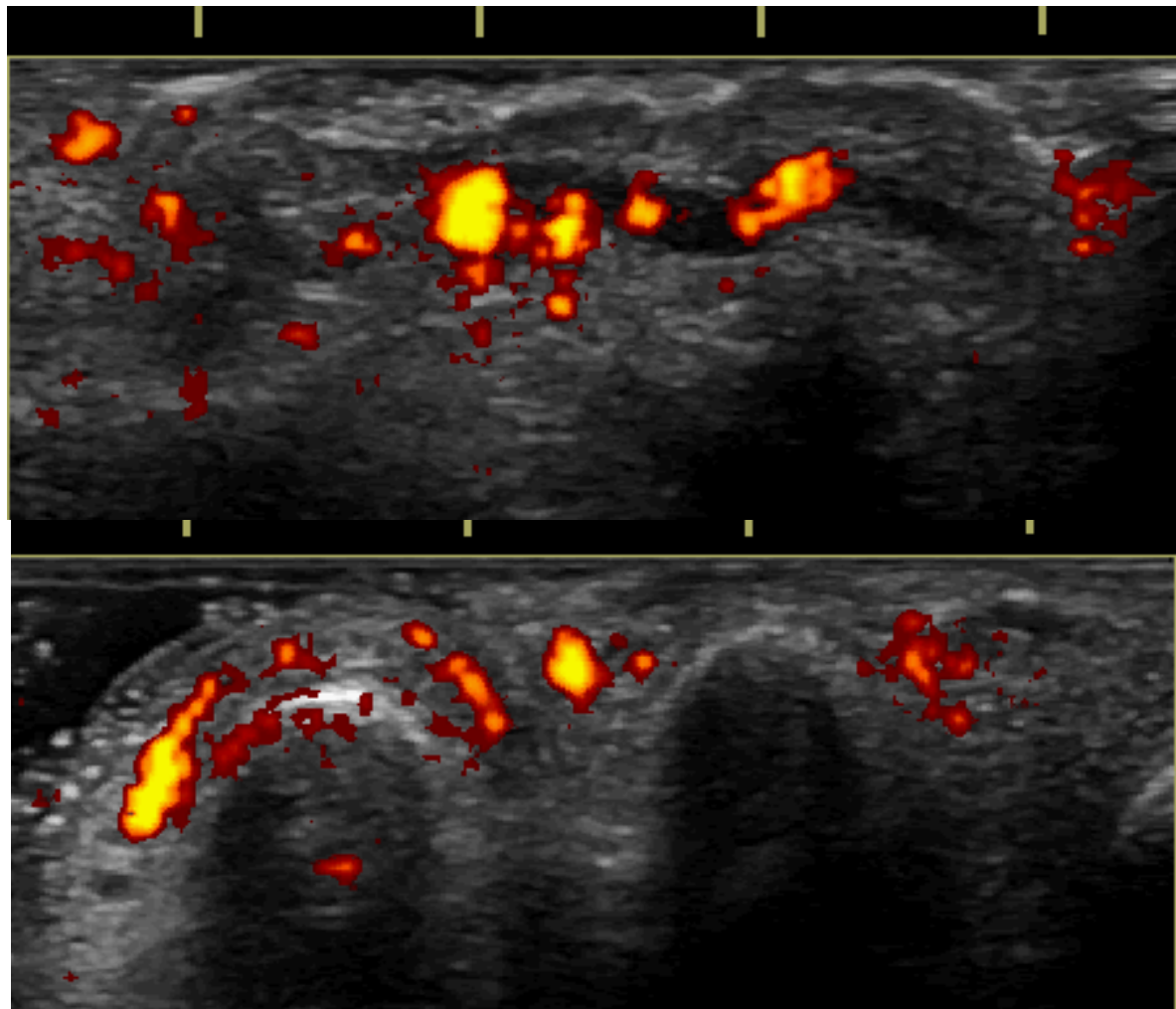
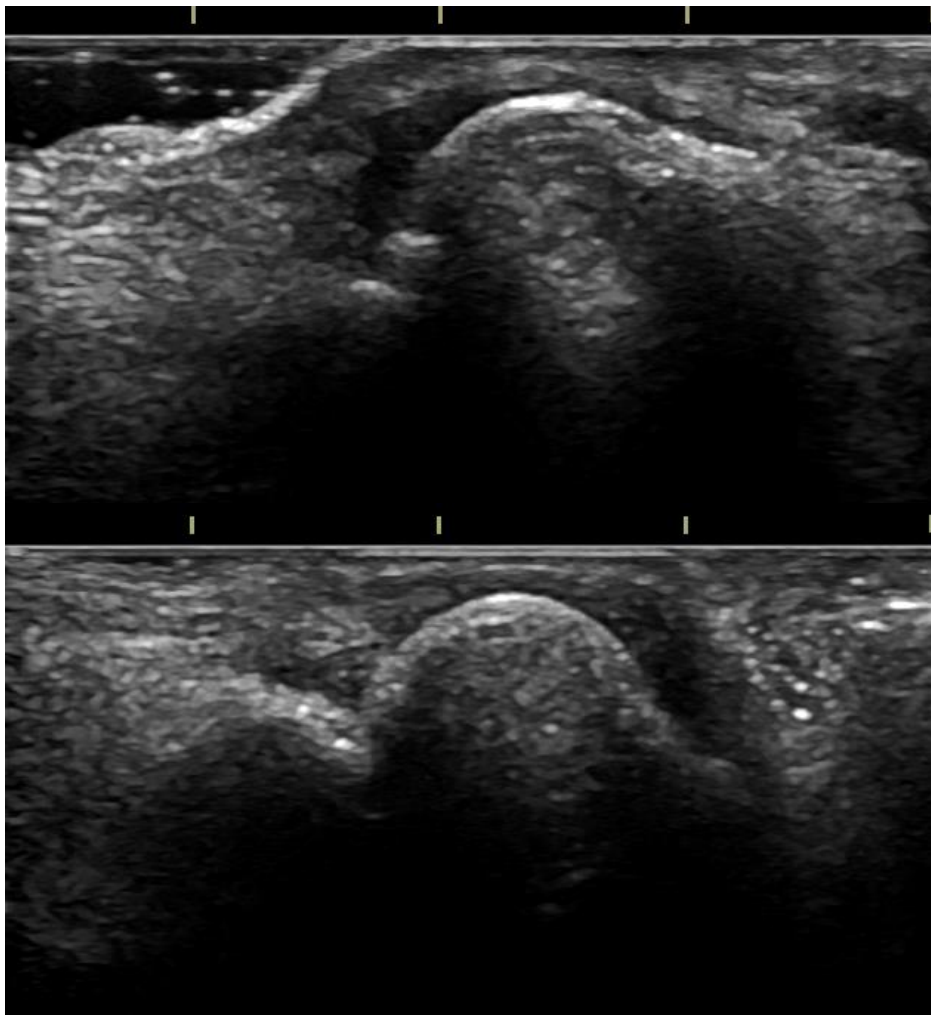
ページ www.med.osaka-u.ac.jp の記述:

DAS28は5.17

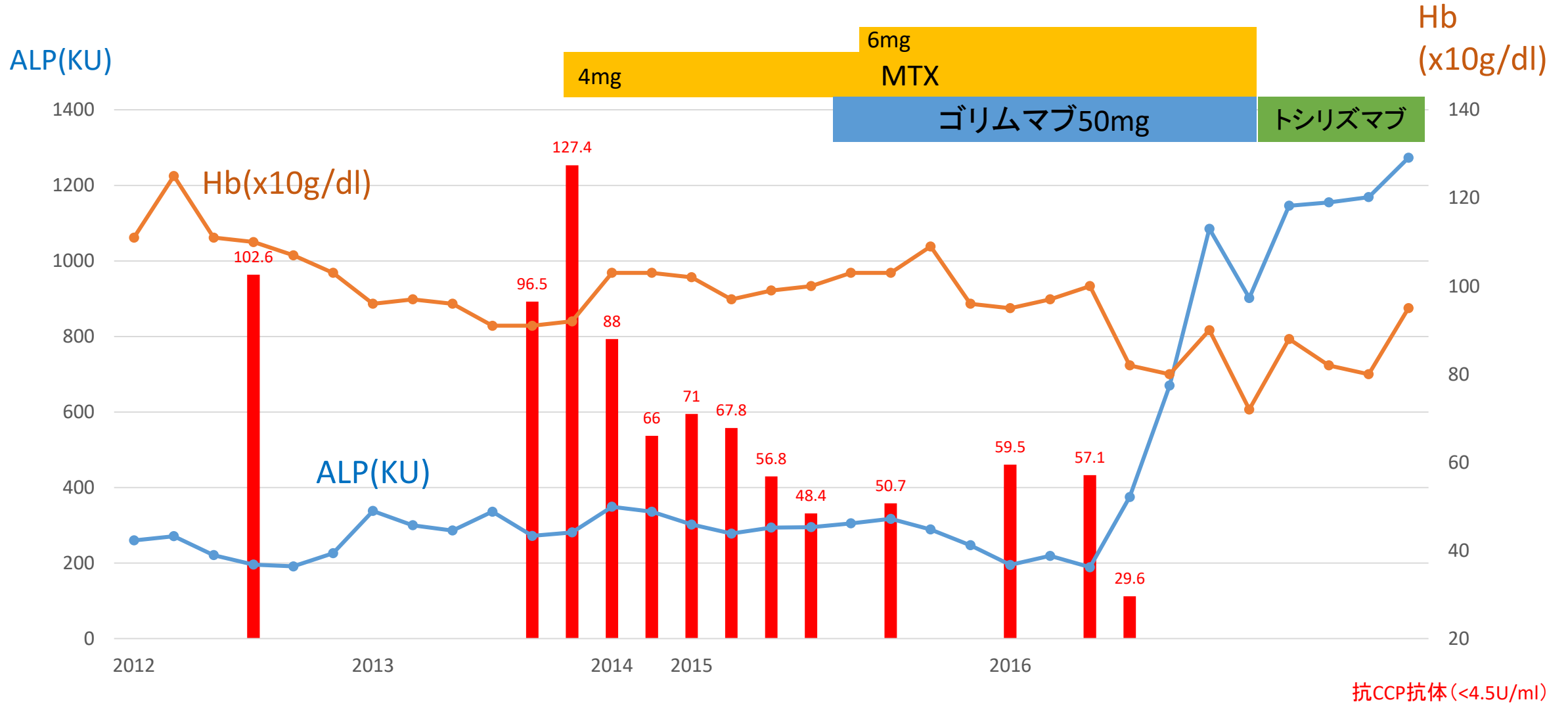
このページでこれ以上ダイアログボックスを生成しない

OK

Case③ 85才 女

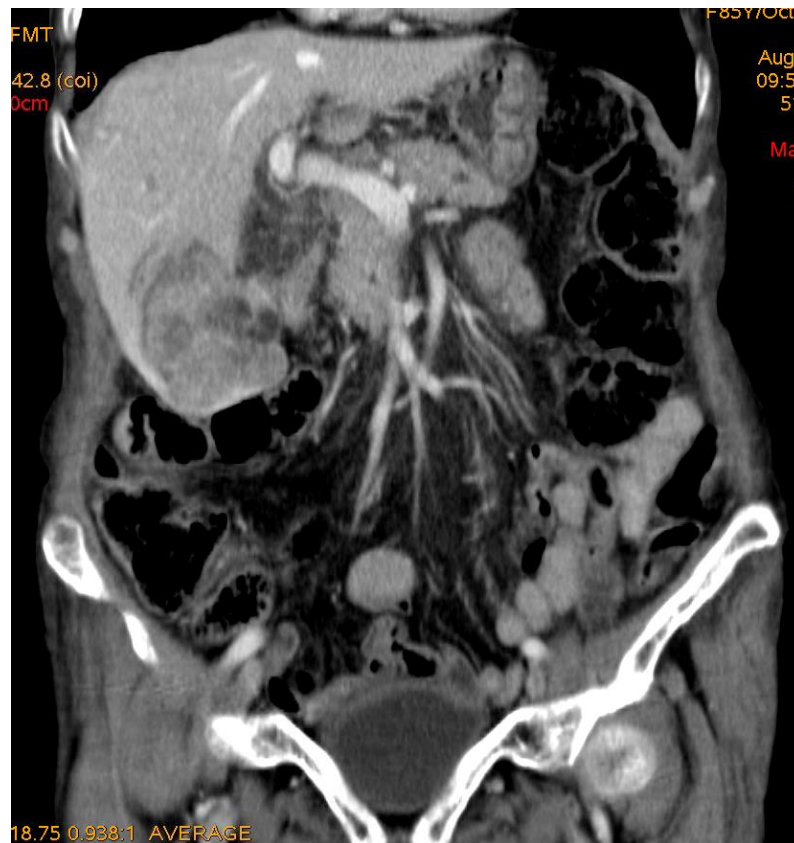
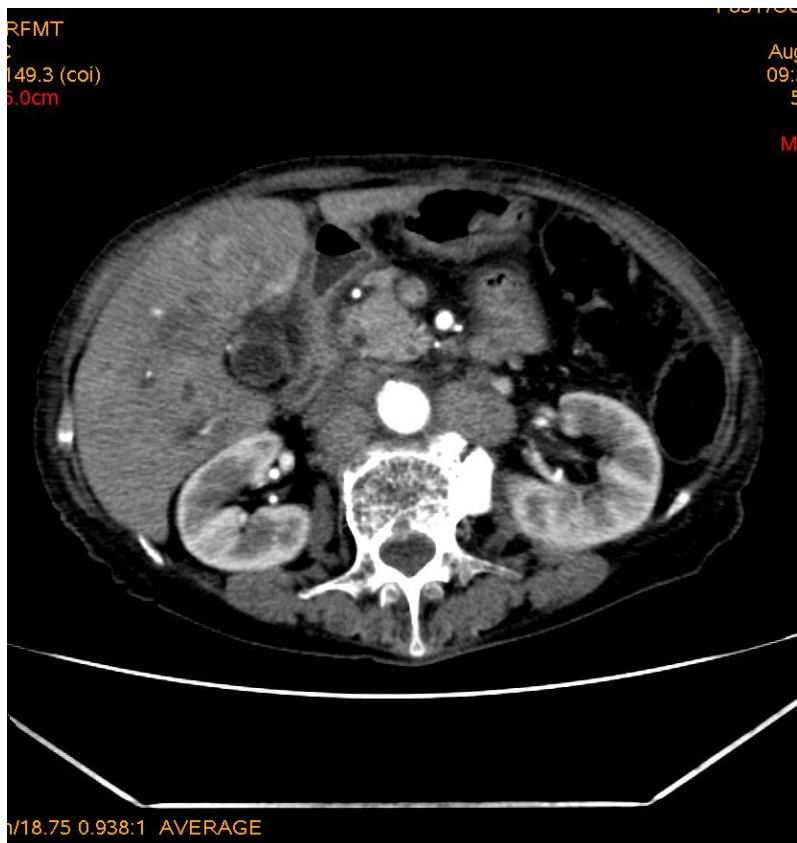


# Case③ 85才 女





# Case③ 85才 女 腹部造影CT

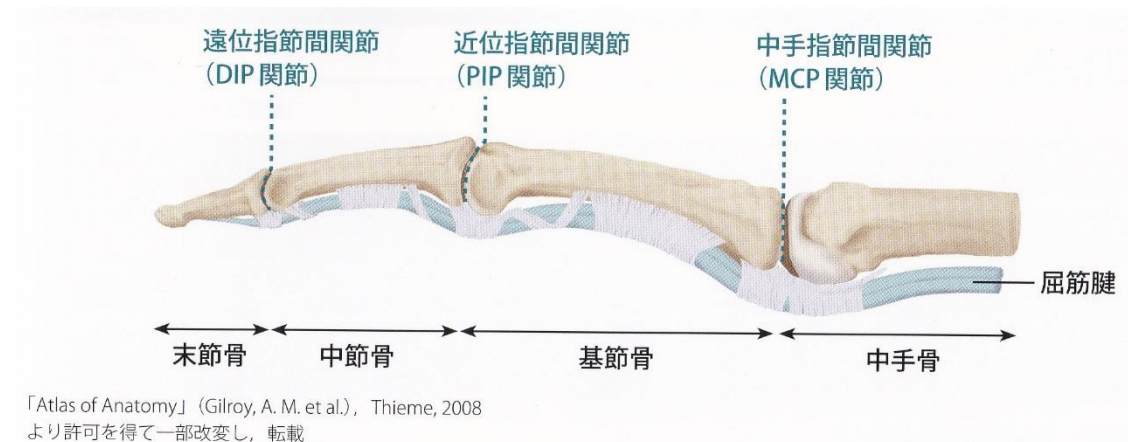
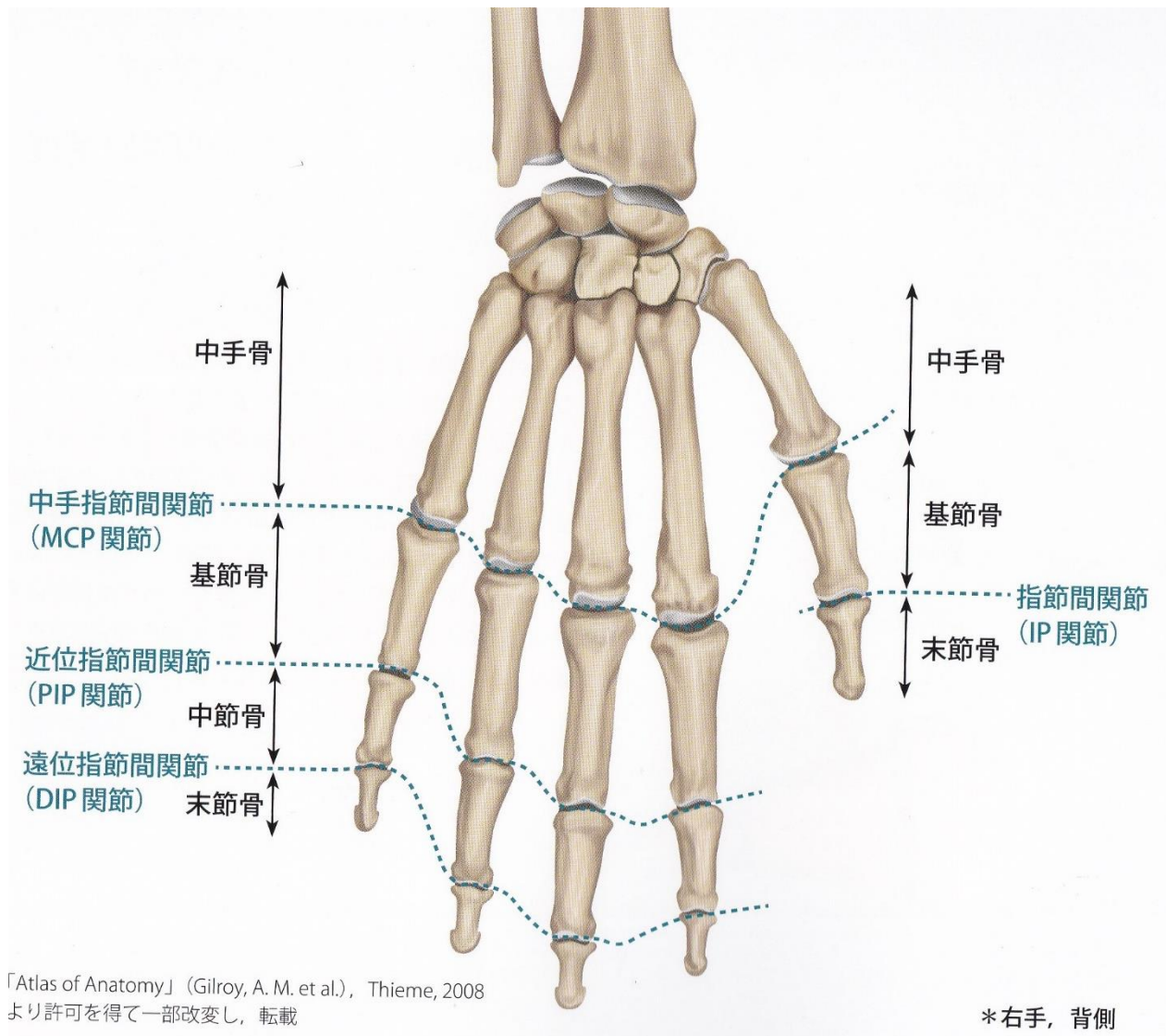




# 関節エコーの有用性



# 手指の関節、腱鞘



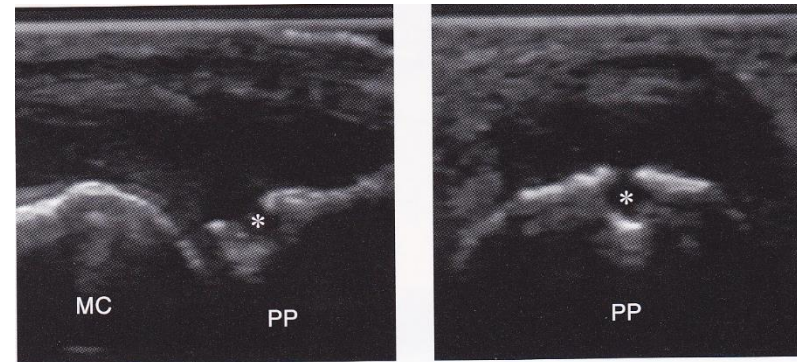
# 関節エコーの有用性

1. 診察手技より滑膜炎の検出に優れている。
2. 骨びらんは単純X線より検出感度高い。
3. 他疾患の鑑別に優れている。
4. 疾患活動性の判断に優れている。

# 関節エコー所見

- 滑膜肥厚/滑液貯留 低エコー 厳密な区別は困難
- 骨びらん 関節内の骨表の不連続点
- パワードプラ血流シグナル

骨びらん 第3指 基節骨

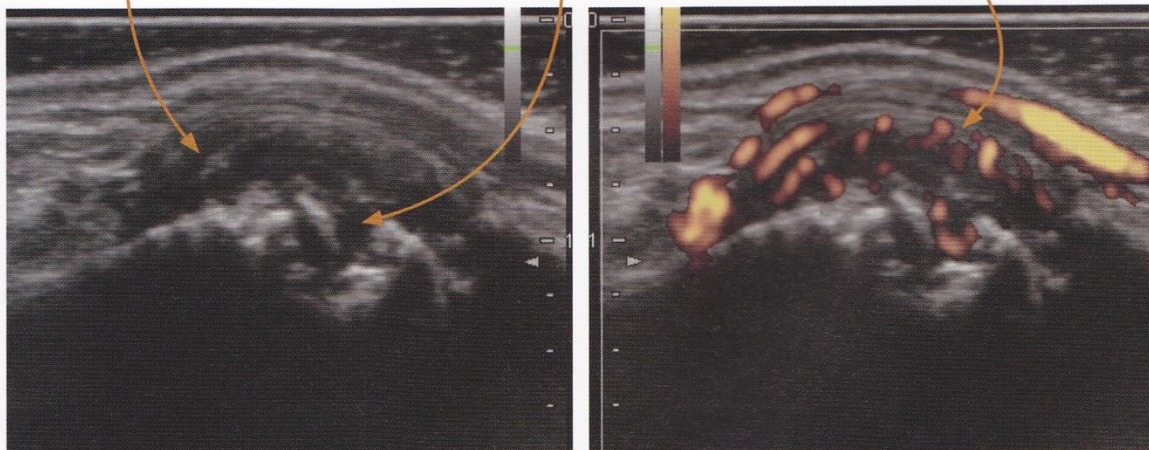
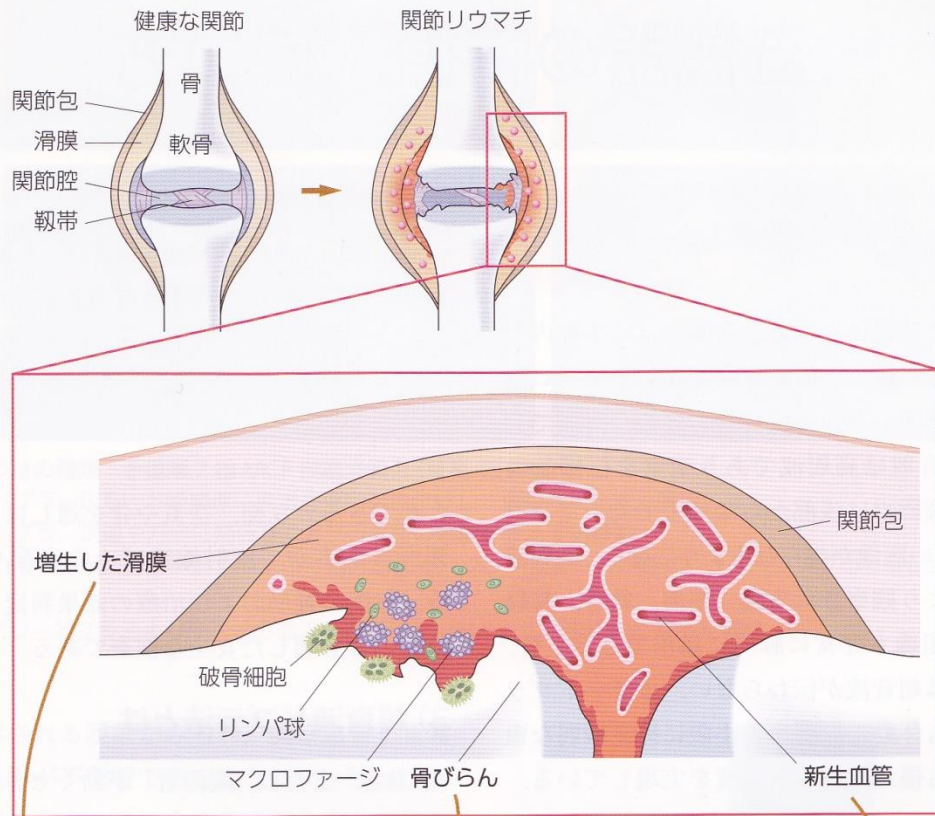


縦断像

横断像



# 超音波所見における滑膜、骨びらん、新生血管



リウマチ診療のための関節エコー活用ガイド  
診断と治療社 2015:7



# スコアリング

Szkudlarek, et al. Arthritis Rheum, 48:955, 2003



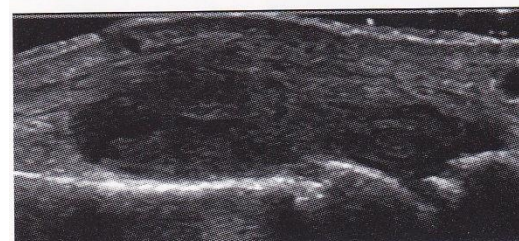
グレード0  
滑膜肥厚  
なし



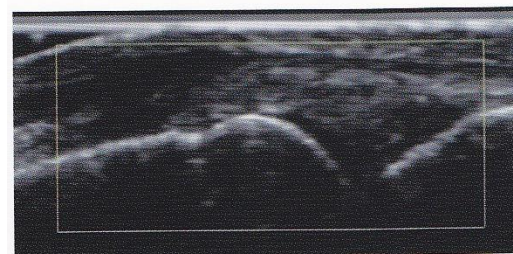
グレード1  
骨表面の直線を超え  
ない



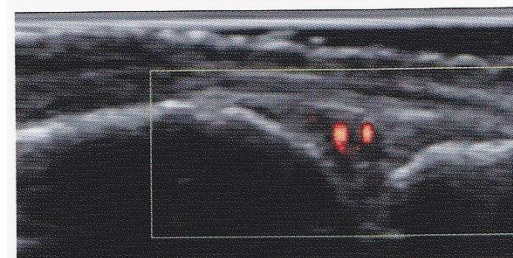
グレード2  
骨表面の直線を超える  
骨幹部に及ばない



グレード3  
骨表面の直線を超える  
骨幹部に及ぶ



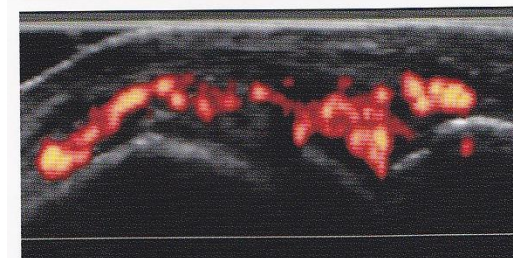
グレード0  
シグナルなし



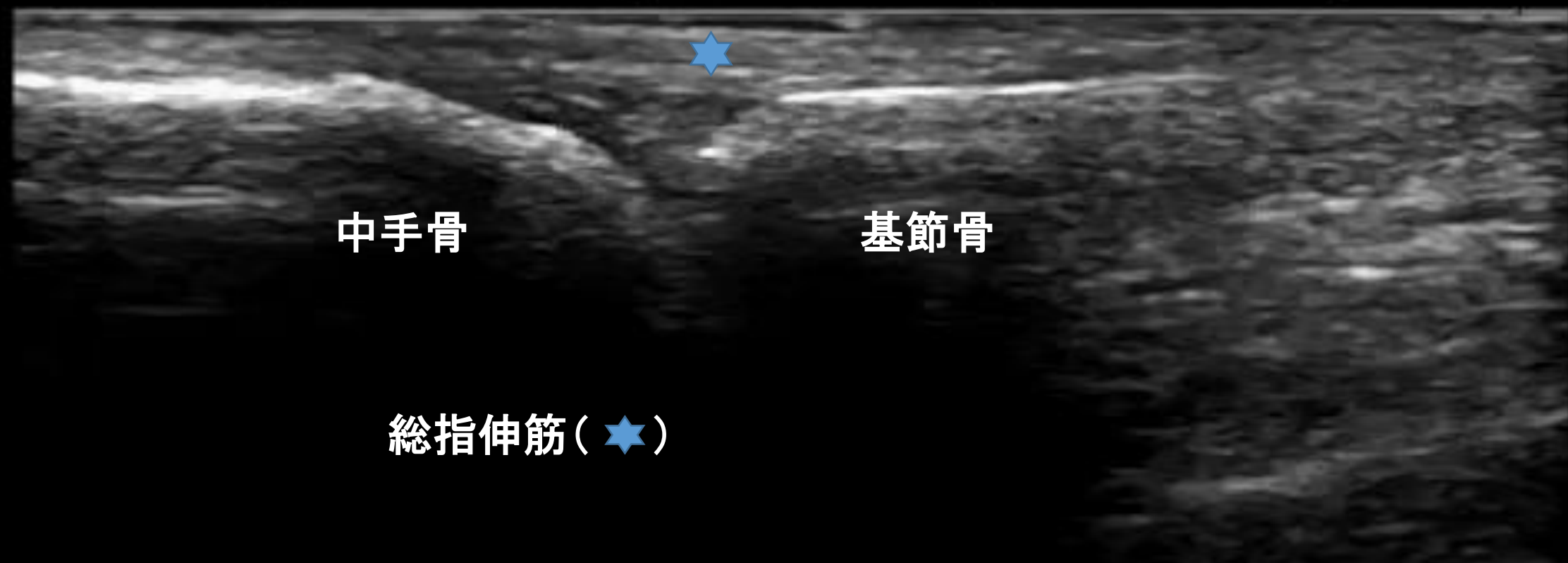
グレード1  
点状シグナル



グレード2  
シグナル融合  
範囲は滑膜の半分以下



グレード3  
シグナル融合  
範囲は滑膜の半分以上

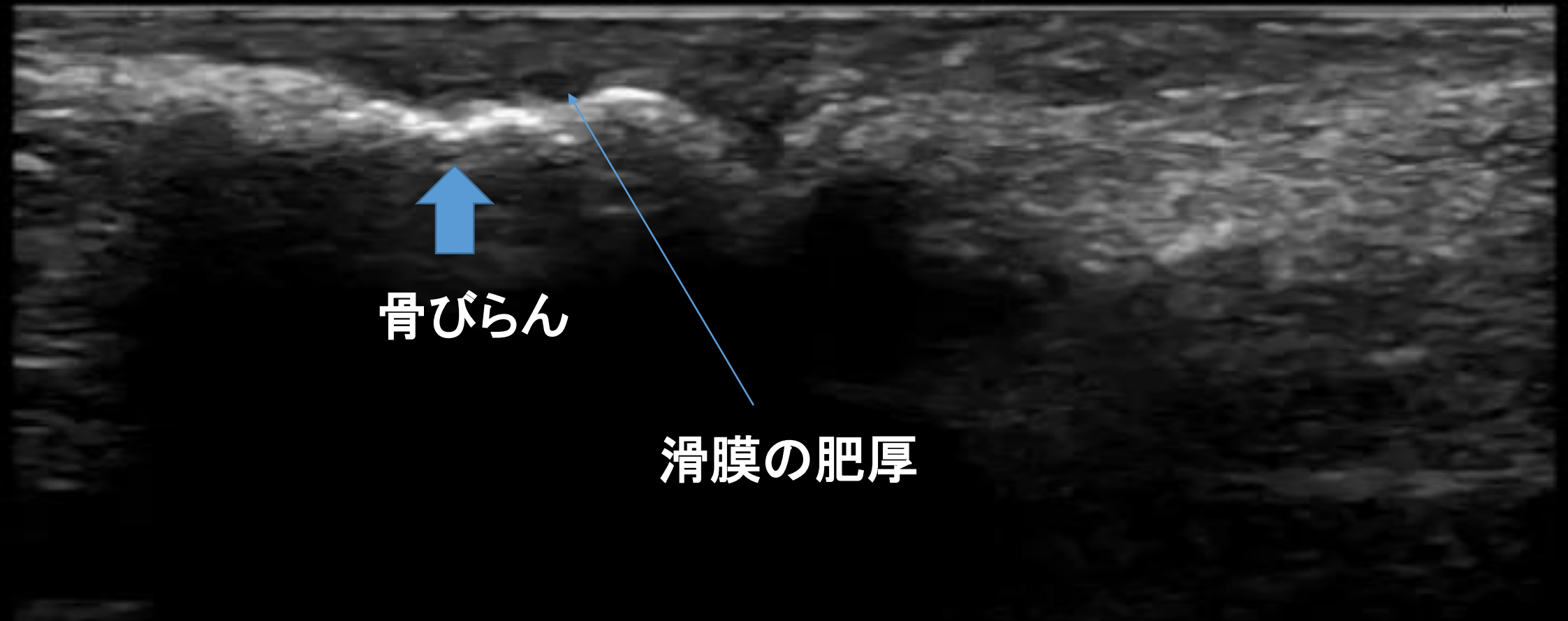


中手骨

基節骨

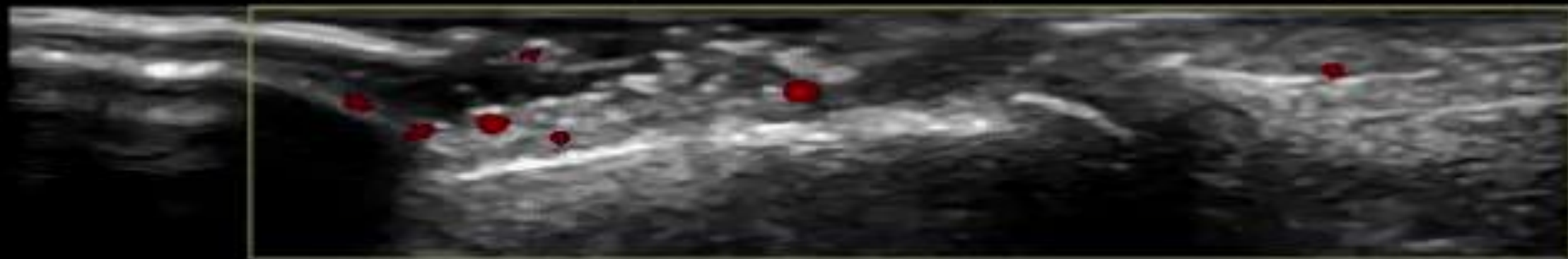
総指伸筋(★)

正常例 51y.o. ♀ グレード0



症例② 83y.o. ♀ DAS28 4.4 グレード2





LS7  
Exp\_

11

1

2

3

症例② 83y.o.♀ DAS28 4.4 グレード1



Nakajima Naika Junkanki

16/08/29 16:11:29

ADM 1691

MI 1.2 TIs 0.3 9L

MSK Sup

FR 19

AO% 100

LS7 CHI Exp

Frq 10.0

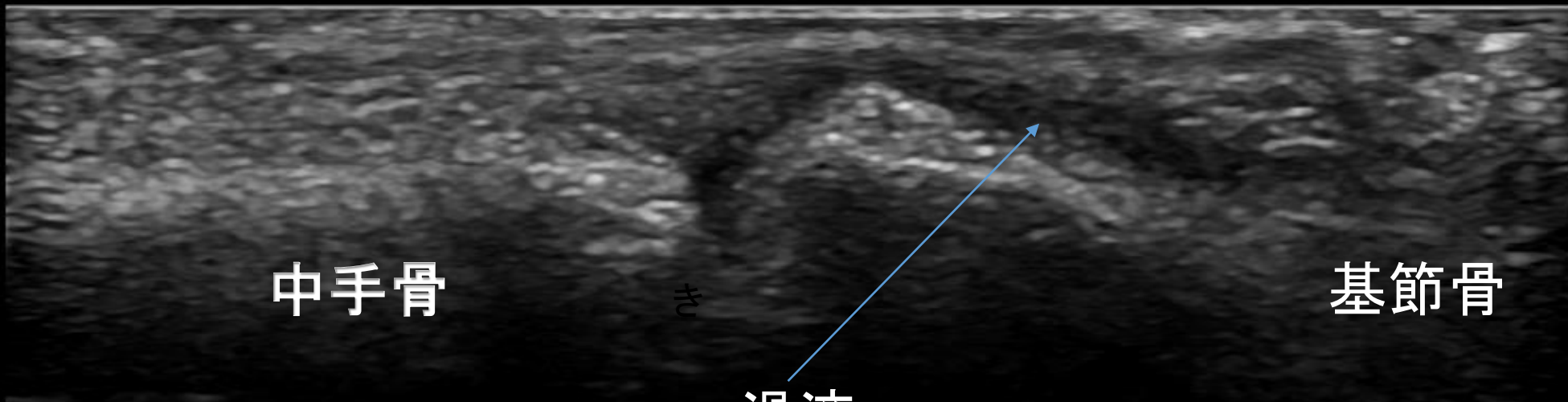
Gn 54

S/A 3/2

Map A/1

D 3.0

DR 63



中手骨

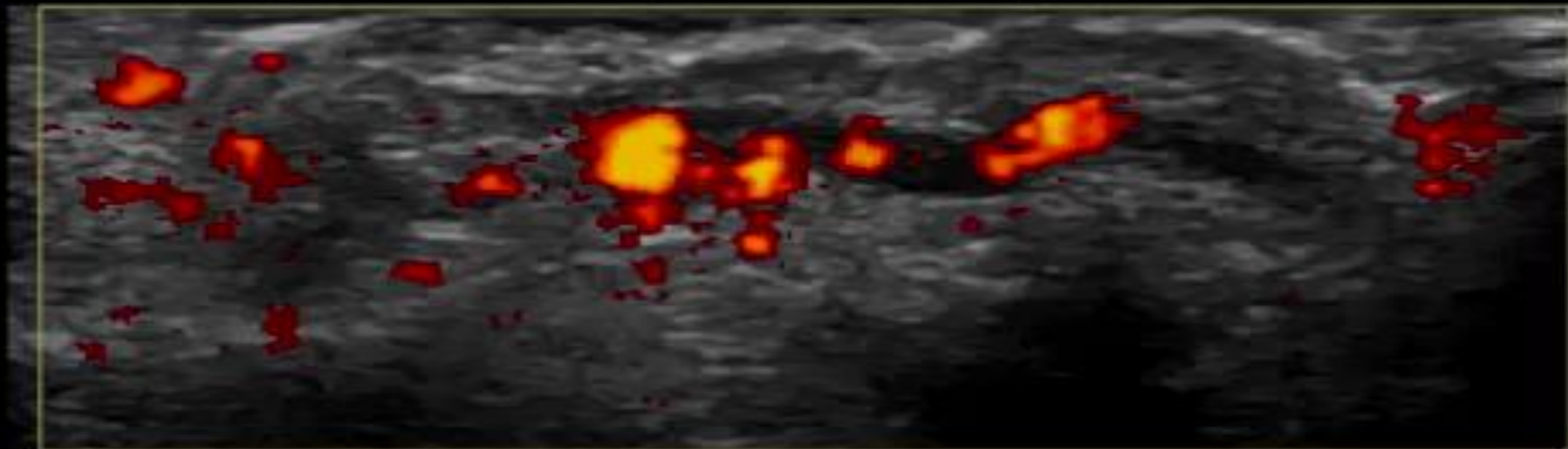
滑液

基節骨

滑膜肥厚・滑液貯留を認める

症例③ 85y.o.♀ DAS28 5.17 グレード2<sup>3-</sup>





肥厚した滑膜内部に血流シグナルを認める

症例③ 85y.o. ♀ DAS28 5.17 グレード2

# MTX診療ガイドライン2016改訂版

日本リウマチ学会MTX診療ガイドライン策定症委員会/編

- 適応 RAと診断されて予後不良と思われる患者。  
DMARDsで治療目標に達しない患者。
- 予後不良因子
  - アメリカリウマチ学会(2012)
    - ①身体機能制限
    - ②骨びらん
    - ③関節外症状
    - ④RFまたは抗CCP抗体陽性
  - 欧州リウマチ学会(2013)
    - ①非常に高い疾患活動性
    - ②早期からの関節破壊
    - ③RFまたは抗CCP抗体高値陽性(正常の3倍)

# 投与禁忌

MTX診療ガイドライン2016改訂版

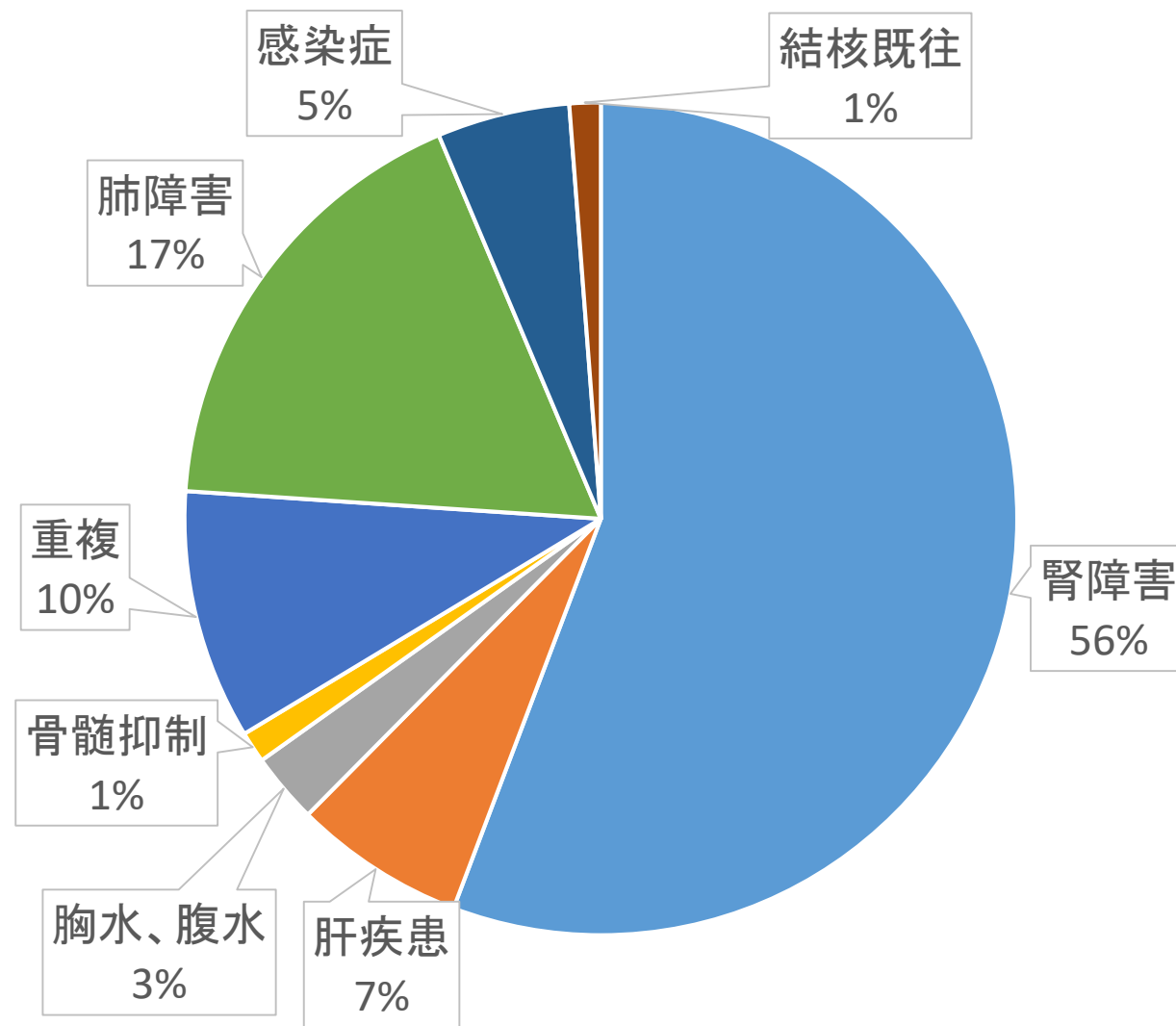
1. 妊娠授乳中
2. 過敏症
3. 重症感染症
4. 重大な血液・リンパ系障害 WBC<3000、Plet<50000/mm<sup>3</sup>
5. 肝障害 急性・慢性活動性肝炎、肝硬変
6. 高度な腎機能障害 eGFR<30
7. 胸水、腹水
8. 高度な呼吸器障害 PaO<sub>2</sub><70、%VC<80%、高度の肺線維症

# 慎重投与

1. 高齢者
2. 感染症リスク  
65才以上は肺炎球菌ワクチン、インフルエンザワクチン毎年  
潜在性結核感染症 INH300mg  
ニューモシスチス肺炎リスク高い→スルフェタメトキサゾール+トリメトプリム(ST合剤)予防投与 1T/日(または2T週3回)
3. 血液・リンパ系障害 WBC<4000、Plet<100000 葉酸を併用
4. 低アルブミン血症(<3.0g/dl) 葉酸併用
5. 肝障害 B型肝炎ウイルスキャリア 抗ウイルス薬
6. 腎障害 eGFR<60 葉酸併用、低用量
7. 呼吸障害 間質性肺炎 症状、身体所見、画像所見、(KL-6、SP-Dは参考)

# 死亡症例(541例)にみられる患者選択上の問題点

1. 禁忌例 211例 (39%)
  - 腎障害 184例
  - 慢性肝疾患 22例
  - 胸水、腹水 9例
  - 骨髄抑制 4例
2. 重複 32例
3. 慎重投与 76例
  - 肺障害 58例
  - 感染症合併 17例
  - 結核既往 4例
4. 判定不能 286例 (53%)





# 骨髄障害

MTX診療ガイドライン2016改訂版

しばしば致命的となるため、危険因子を考慮した上で過量投与にならないように注意。

高齢、腎機能障害など高リスクでは葉酸を併用し、低用量から開始し高用量を避ける。

誘因となる脱水徴候があるときや骨髄障害の発症が疑われる重症な口内炎のときには内服しないように繰り返し説明。

# 間質性肺炎（MTX肺炎）

MTX診療ガイドライン2016改訂版

乾性咳嗽、息切れ、呼吸困難感を感じたときは速やかに受診。

投与開始後2～3年以内の発症多いが、投与期間の長い例でも発症することあり。

疑われたら速やかに他疾患を除外し、ステロイド治療を開始。

# 感染症

MTX診療ガイドライン2016改訂版

スクリーニング検査を施行し抗結核薬、ST合剤の投与などの予防対策を講じる。

感染が疑われる症状、休薬と早期受診を教育。

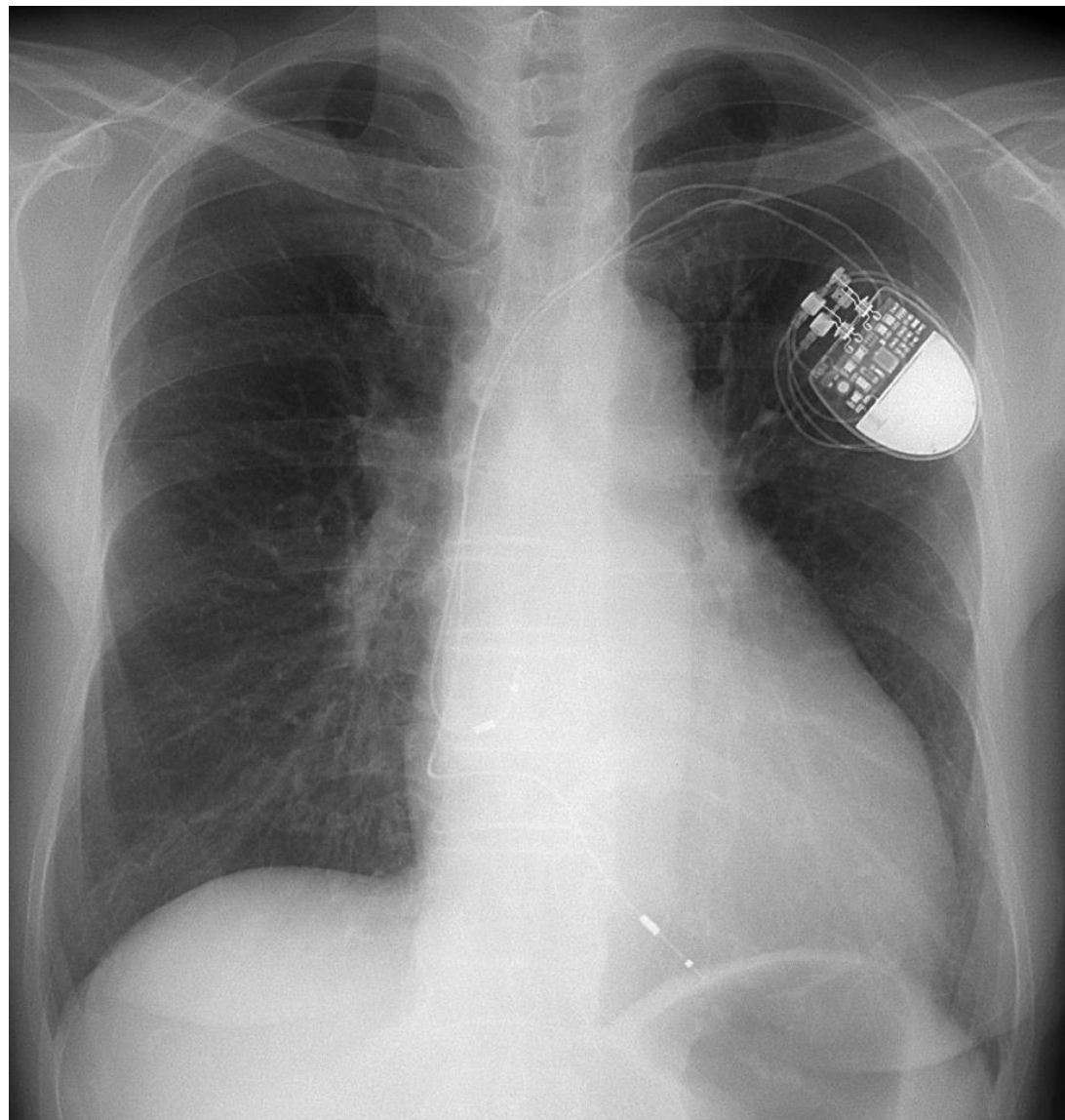
約半数を占める呼吸器感染症と帯状疱疹の発症に注意。

長期投与例では免疫抑制、加齢、合併症等による感染症のリスク増大に注意。

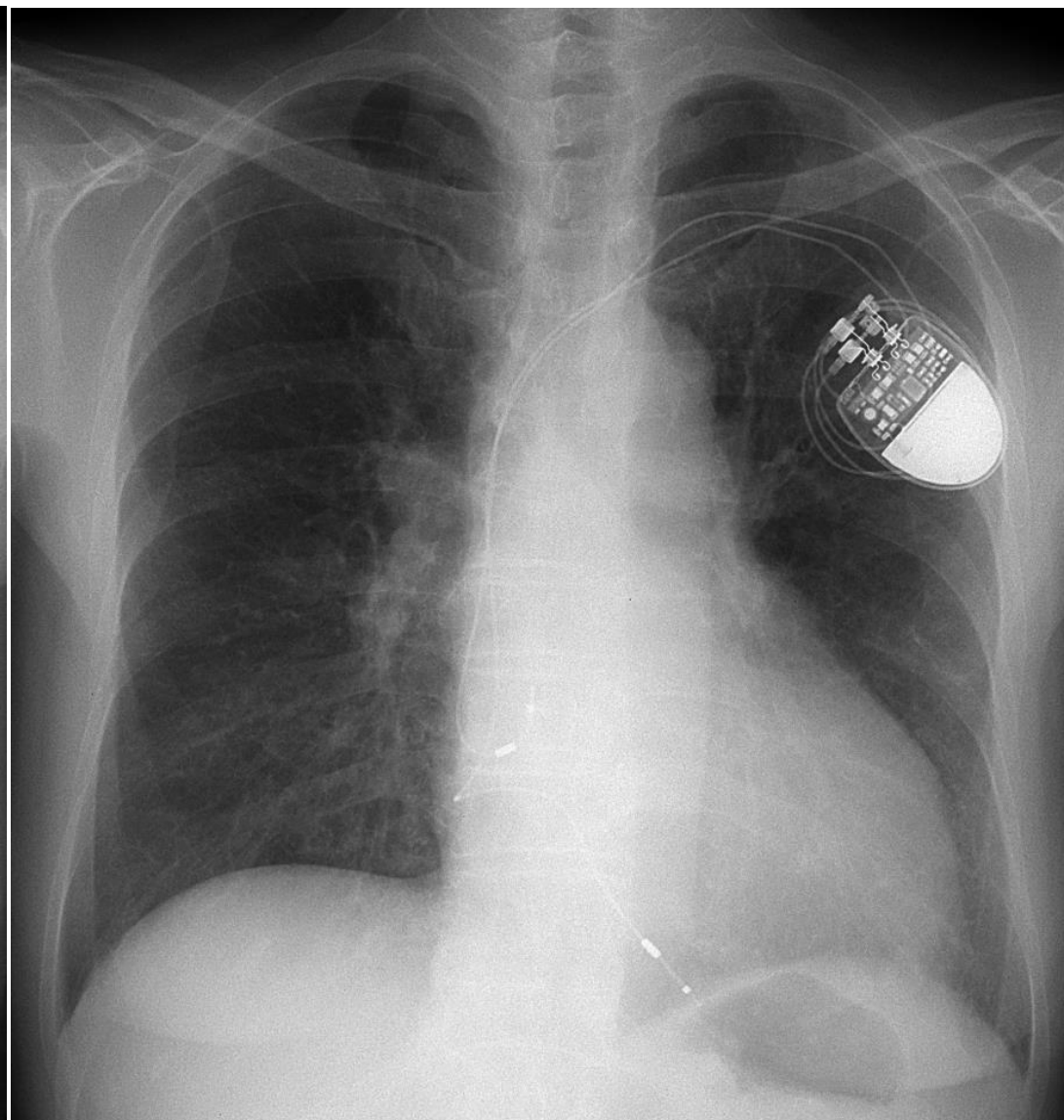
# 74才 女性

- 平成26年6月に心臓サルコイドーシスのため当院初診
- 7月22日より糖尿病あるため家族がステロイド治療を希望されずMTX8mg/週+タクロリムス1mg/日投与開始
- 10月4日より頭痛、倦怠感、咳嗽あり。胸部XPでは異常認めなかったが、K-L6 1179U/ml(<500)上昇のためMTX中止。
- 10月12日胸部CTで左上肺野にすりガラス陰影あり、タクロリムス中止、ST合剤1T投与開始として入院。
- 10月14日胸部CT再検したところ左上肺野のすりガラス影増悪し、左下肺野、右下肺野にもすりガラス影出現。37.6°Cの発熱、CRP3.14、WBC10000と上昇。10月12日のβ-Dグルカン27pg/mlと上昇していることが判明。ニューモシチスカリニ肺炎と診断。
- その後、自覚症状改善し解熱、WBC、CRP正常化。

Case 74才、♀胸部XP



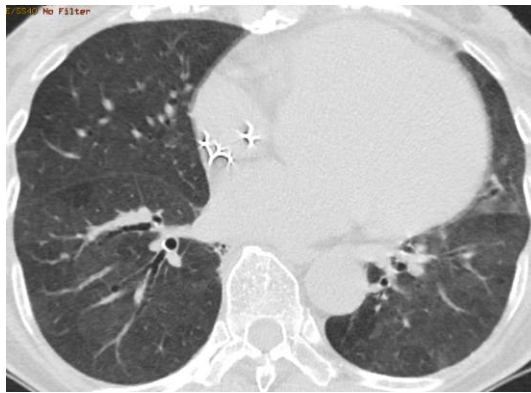
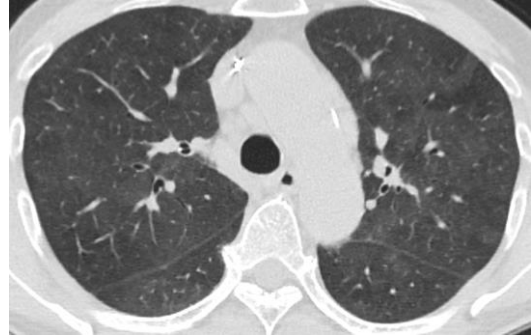
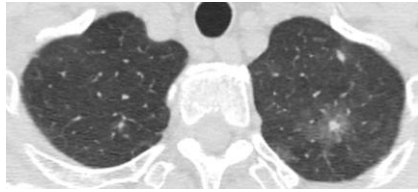
9/1/2016



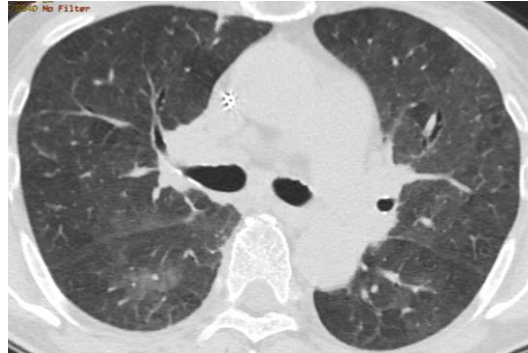
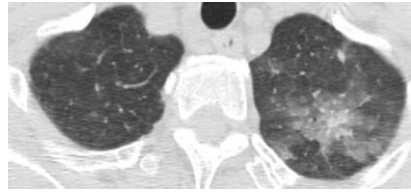
10/16/2016



胸部CT 10/12/2016



10/14/2016



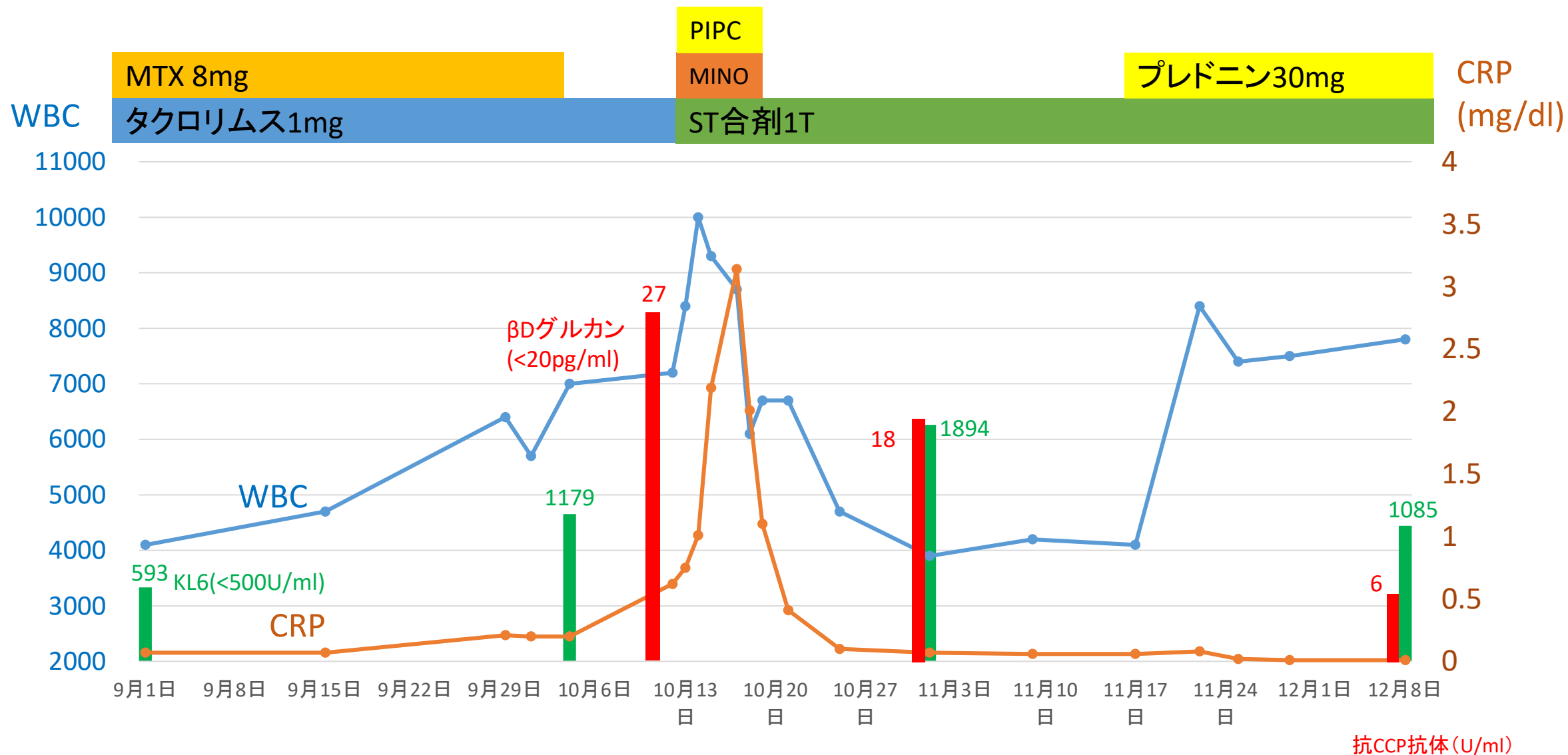
10/12/2016



11/14/2016



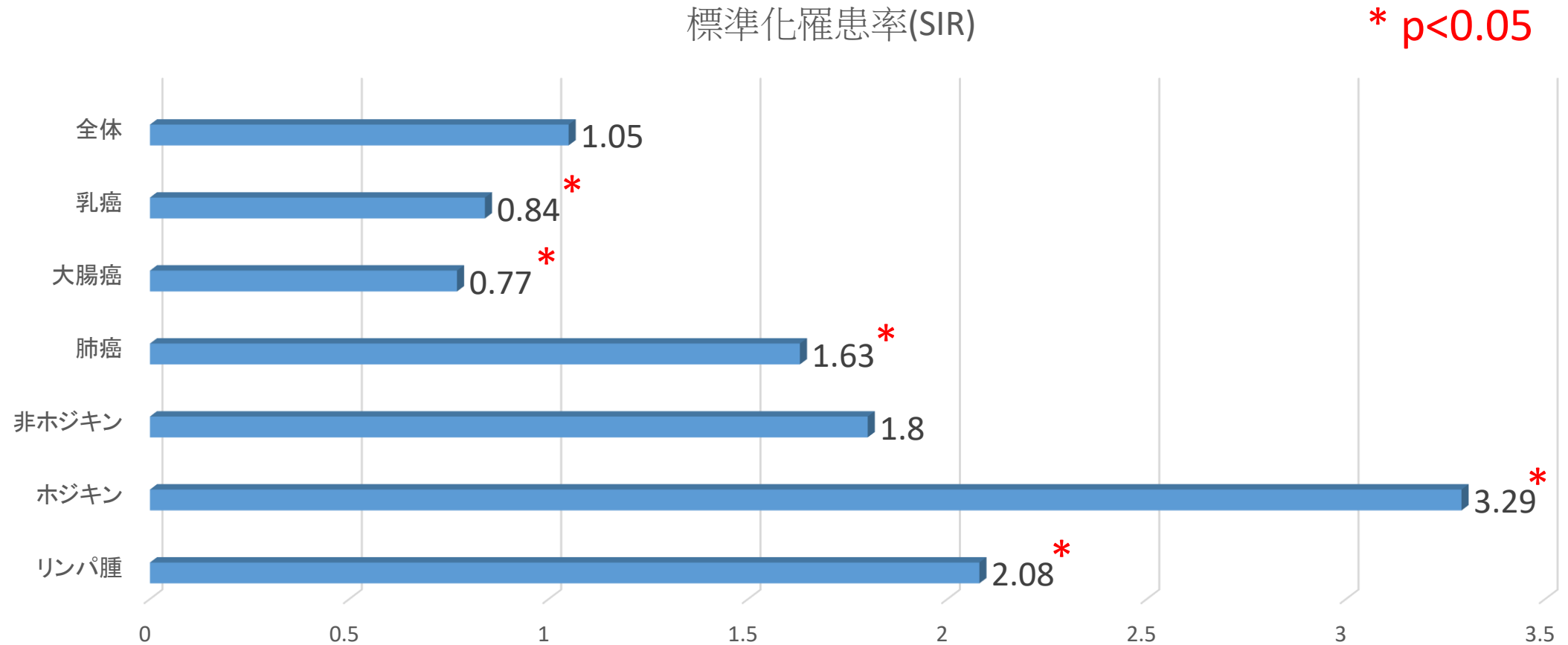
# Case 74才 女



# ニューモシスチス肺炎

- 真菌の一種であるPneumocystis jiroveciiによる肺炎
- 環境中には発見されずヒトの呼吸器官が唯一の生息場所
- 患者や無症候キャリアが感染源となってヒトからヒトへ経気道感染
- 組織障害性は弱くマクロファージから放出されるIL-8が好中球遊走促進し放出されるタンパク分解酵素、活性酸素種により肺胞上皮、血管内皮障害
- RAでは炎症性メディエーターの産生高度で重症化しやすい。
- 生物学的製剤使用例では死亡率10～29%と高い。
- 診断は発熱、咳嗽などの症状、CTでのGGO (ground glass opacity)、血中β-Dグルカン。
- 治療はST合剤(スルファメトキサゾール、トリメトプリム)、ペンタミジン

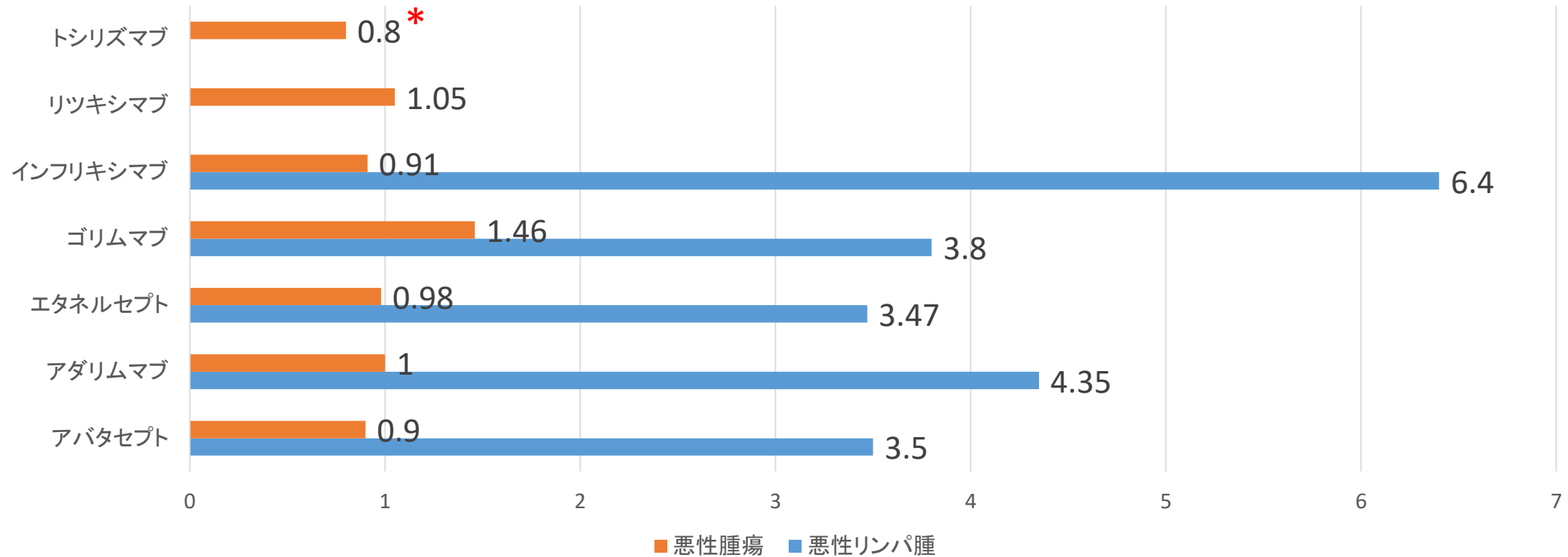
# 関節リウマチと悪性腫瘍のメタアナリシス



# 生物学的製剤使用と悪性腫瘍のリスク

標準化罹患率 (SIR)

\* p<0.05





# 生物学的製剤は悪性腫瘍の既往があると再発率を上昇させるか？

- RA患者のTNF阻害薬の悪性腫瘍再発率は25.3/1000人・年、DMARDsは38.3。
- 悪性腫瘍発現率比はDMARDsに対して1.4(p=0.63)
- 悪性腫瘍のリスク因子は高齢者、疾患活動性、COPD
- TNF阻害薬の投与は予後に影響せず。
- 治療後5年以上経過した固形癌と、メラノーマ以外の皮膚癌では生物学的製剤での治療は可能
- 皮膚メラノーマ、リンパ腫ではリツキシマブの選択を推奨

# 高齢者では

- 腎機能、呼吸機能低下例が多くMTXや生物学的製剤の投与には十分な注意が必要である。
- MTXによる骨髄抑制が生じやすく、経過の観察が重要である。
- 感染のリスク高く、副作用としてのB型肝炎ウイルスの再活性化や、予期せぬ細菌性肺炎やニューモシスチス肺炎、結核発症に対する十分な注意が必要である。
- 認知症の発症により治療困難となる場合がある。
- 悪性腫瘍の発症が治療の継続を困難にすることがある。