

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：後藤 由多加

専攻分野：リウマチ・膠原病・アレルギー内科学

指導教授：川畑 仁人

主論文の題目：

Association between Glucocorticoid Discontinuation and Incidence of Infection in Older Adults with Rheumatoid Arthritis: A Retrospective Cohort Study
(高齢者関節リウマチにおけるグルココルチコイドの中止と感染症の発症率との関連：後ろ向きコホート研究)

共著者：

Hiroko Nagafuchi, Yasuyuki Kaga, Kimito Kawahata

緒言

感染症は関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis:RA) 患者の予後に大きく影響する。高齢とグルココルチコイド (Glucocorticoid:GC) の投与が RA 患者の感染症のリスク因子である。RA を再燃させずに GC を減量・中止するためには新たな免疫抑制療法の追加が必要で、これが感染症の新たなリスク因子になる可能性がある。そこで、GC の中止により高齢者関節リウマチの感染症の発症率が減少するかどうかを検討し、GC 中止に関わる要因を解析した。

方法・対象

聖マリアンナ医科大学病院リウマチ・膠原病・アレルギー内科外来に 3 年以上の通院歴のある 60 歳以上の RA 患者 389 名を抽出し、診療録より RA の罹病期間、初診時の RA の疾患活動性、入院を要する感染症の発症、GC 使用の有無、GC の投与量・投与期間、併存症、生物学的製剤などの抗リウマチ薬の使用を調べた。GC 中止群、GC 継続群、GC 非投与群

の3群に分け、各群で感染症の発症率とGCの中止に関わる要因を解析した。なお本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会(承認第4810号)の承認を得たものである。統計は、カプラン・マイヤー法、クラスカル・ウォリス検定、マン・ホイットニーU検定、カイ二乗検定、フィッシャーの正確検定、ログランク検定を用いた。

結果

RA患者389名の内訳はGC中止群122名、GC継続群126名、GC非投与群141名であった。3群でRAの罹病期間やRAの疾患活動性に有意差は認めなかった。389名中65名(16.7%)が感染症を発症した。感染症の内訳は呼吸器感染症(28名、43.1%)、皮膚感染症(13名、20.0%)、尿路感染症(8名、12.3%)であった。GC継続群は38人[30.2%]と感染症の発症が最も多く、GC中止群16人[13.1%]、GC非投与群11人[7.8%]であった。カプラン・マイヤー法で解析した結果でも感染症の発症は、GC継続群の方がGC中止群($p = 0.021$)およびGC非投与群($p = 0.0003$)よりも有意に高かった。GC非投与群とGC中止群の比較では有意差はなかった($p = 0.659$)。GCの1日最大投与量はGC中止群とGC継続群で有意差はなく($p = 0.375$)、GCの1日平均投与量はGC継続群で多かった($p < 0.0001$)。次に抗リウマチ薬の使用について検討した。GC継続群では24人(17.6%)がGC単独投与であった。RAの全観察期間を通じてGC中止群は他の2群よりも生物学的製剤の使用が多かった。特に非腫瘍壊死因子(non-Tumor Necrosis Factor:non-TNF)阻害剤の使用数および使用率は、GC継続群よりもGC中止群の方が高かった(それぞれ $p = 0.029$ および $p = 0.044$)。年齢調整チャールソン併存疾患指数(age-adjusted Charlson comorbidity index:ACCI)を用いて併存疾患を検討した結果、ACCIは3群で有意差を認め($p = 0.007$)、GC継続群が他の2群に比べ併存症が多いことがわかった。特にGC継続群は他の2群に比べ悪性腫瘍が多く認められた。

考察

感染症発症のリスクは GC 投与期間が長くなるほど増加すると報告されている。しかし今回の研究では、GC を長期投与している高齢の RA 患者であっても GC を中止することで非 GC 群と同程度に感染症の発症率を下げる可能性を明らかにした。RA 患者での GC 中止に関連する要因として、高い RA 疾患活動性と初回の GC 高用量投与が GC 減量を妨げるという報告があるが、本研究では GC 継続群と GC 中止群の間で RA の疾患活動性に有意差は観察されなかった。1 日平均 GC 投与量は GC 継続群が GC 中止群よりも高く、GC 継続群では GC 投与量の減量が困難であることが示唆された。GC 中止群では生物学的製剤（特に non-TNF 阻害剤）の積極的な使用により、より多くの患者が寛解を達成し GC を中止することができた。non-TNF 阻害薬は、TNF 阻害薬よりも院内感染のリスクが低いことを示したとの報告がある。高齢の RA 患者では併存症が多いが、特に GC 継続群で他の 2 群よりも悪性腫瘍が多く認められた。GC 継続群では悪性腫瘍のため生物学的製剤の導入が難しく、GC の中止が困難となった可能性が示唆された。TNF 阻害薬と non-TNF 阻害薬との間で感染症発症率と悪性腫瘍発症率に有意差が見られなかったとの報告もあり、感染症や悪性腫瘍についてはさらなる調査が必要である。

結論

GC を投与された高齢者の RA 患者では、GC 中止により感染症の発症率が減少した。GC の中止を促進する要因として生物学的製剤の積極的な使用が関与した可能性がある。今後、GC 使用の中止に役立つ要因をさらに分析する必要がある。