

生物学的製剤が関節リウマチ患者の ADL を

改善するメカニズムの検討

吉田果央梨

要旨

本研究では、A 病院リウマチ・膠原病内科受診中の関節リウマチ患者 5 名を対象として、生物学的製剤が関節リウマチ患者の ADL を改善するメカニズムについて検討した。各生物学的製剤投与前と投与 4 週間後に圧痛関節数、腫脹関節数、疼痛 VAS、DAS28-CRP、関節可動域、リーチ動作、握力、ピンチ力を測定した。その結果、5 例中 5 例で圧痛関節数、疼痛 VAS、握力、ピンチ力、手関節掌屈可動域の改善、5 例中 4 例で腫脹関節数、DAS28-CRP、リーチ動作の改善が得られた。今回、4 週間という短期間での生物学的製剤の介入であったが、炎症所見の鎮静化に伴い、両側握力・ピンチ力の改善、右側手関節掌屈可動域の改善などの身体機能面において改善が得られた。これらの身体機能改善により、生物学的製剤の投与は関節リウマチ患者の ADL 向上をもたらすことが示唆された。

はじめに

関節リウマチ (Rheumatoid arthritis: 以下 RA) は全身の関節に及ぶ関節炎を主病変とし、滑膜の異常増殖に伴って骨・軟骨の破壊をもたらす全身性疾患である。関節炎の好発部位は MCP・PIP・MTP 関節(90%)、手関節・膝関節・足関節・距骨下関節(80%)、肩関節(60%)、肘関節・股関節・肩鎖関節(50%)とされ¹⁾、上肢が占める割合は高い。リウマチ白書において、RA 患者は、RA の悪化・進行(79.3%)に次いで、日常生活動作 (Activities of Daily Living: 以下 ADL) の低下 (73.8%) に不安を抱いていると記されており、激しい痛みや人手を頼ることをつらいと感じている人が多いことが報告されている。また、ADL の中でも、「ピン類のフタの開閉」、「タオル・ふきんを絞る」、「爪切り」、「洗髪」、「ドアの開閉」、「服の着替え」、「ボタンをはめる」、「洗顔して拭く」、「髪をとく」など上肢を用いた ADL 動作が特に障害されやすい²⁾と報告されている。

RA 治療の中心的役割を担う薬物療法は、近年生物学的製剤の登場に伴い大きく変貌している。かつては関節の疼痛・腫脹を取り、炎症をコントロールするというものであった治療目標も、現在では臨床症状が全くない臨床的寛解、骨破

壊の進行が全くない構造的寛解、ADL 動作に全く制限がない機能的寛解まで目指す治療目標へと進歩している³⁾。

生物学的製剤の有効性判定にあたり、生物学的製剤の一つであるエタネルセプトの無作為化二重盲検多施設共同試験 (Trial of Etanercept and Methotrexate with Radiographic Patients Outcomes: TEMPO 試験) では HAQ の有意な改善が得られたことから、van der Heijde D らは、生物学的製剤の使用が RA 患者の身体機能障害改善へとつながる⁴⁾と述べている。また、日本でも三輪らにより、生物学的製剤の投与で mHAQ の有意な改善が得られた⁵⁾と報告されている。

mHAQ とは、スタンフォード大学で開発された HAQ の改訂版として提唱されたものであり、8 領域 8 項目からなる RA の治療評価を患者の自己申告により評価する身体機能障害評価法の一つである。mHAQ の値は、0~4 点でスコア化された各項目の平均で表され、点数が高いほど日常生活が困難であることを示す。

これらの先行研究により、生物学的製剤の使用が RA 患者の身体機能を改善し、ADL を向上させることは明らかである。しかし、実際に ADL

向上の背景にどのような機能改善が関与しているのか述べられている報告は少ない。そこで今回、なぜ生物学的製剤の使用が RA 患者の ADL を改善しうるのか、客観的指標を用いて評価し、検討することとした。

対象と方法

1. 対象者

対象は A 病院リウマチ・膠原病内科において生物学的製剤の投与を受ける RA 患者 5 名(男性 1 名:年齢 70 歳代, 女性 4 名:60 歳代 2 名, 80 歳代 2 名)である。このうち, Steinbrocker の stage 分類で I 期が 1 例, IV 期が 4 例であり, class 分類では class2 が 4 例, class3 が 1 例と進行した状態にある症例が多かった。また, 生物学的製剤介入前の圧痛関節数は 15.2 ± 11.1 関節, 腫脹関節数は 13.0 ± 8.6 関節であり, C 反応性タンパク(C-Reactive Protein: 以下 CRP)は 4.2 ± 2.4 (mg/dl), Disease Activity Score 28-CRP(以下 DAS28-CRP)は 6.1 ± 1.3 と疾患活動性が高かった(表 1)。なお, 本研究は長崎大学病院臨床研究倫理委員会にて承認を得て行った。

表 1 患者背景

症例	5例(男性1例、女性4例)
年齢	75.6 ± 6.1 歳
罹病期間	21.9 ± 25.7 年
Stage分類	I 期:1例 IV 期:4例
Class分類	2:4例 3:1例
圧痛関節数	15.2 ± 11.1 関節
腫脹関節数	13.0 ± 8.6 関節
CRP(mg/dl)	4.2 ± 2.4
握力(mmHg)/ピンチ力(kg)	$77.6 \pm 50.2/1.8 \pm 1.3$
DAS28-CRP	6.1 ± 1.3
生物学的製剤の種類	エタネルセプト:4例 アバタセプト:1例

2. 方法

生物学的製剤投与前と投与約 1 か月後の両時点において, 対象とした RA 患者の, 疼痛 Visual Analog Scale(以下疼痛 VAS), 圧痛関節数, 腫脹関節数, CRP, 疾患活動性の指標である

DAS28-CRP, 握力, ピンチ力, 関節可動域(Range Of Motion: 以下 ROM), リーチ動作を測定した。

DAS28-CRP とは圧痛関節数, 腫脹関節数, 疼痛 VAS, CRP の 4 項目から算出するものであり, この値が 3.2 未満であれば低疾患活動性, 3.2~5.1 では中等度疾患活動性, 5.1 より大きければ高疾患活動性となり, RA の疾患活動性を区分することが出来る。

握力・ピンチ力の測定には, それぞれ水銀握力計とデジタルピンチゲージを用いた。ROM は, 椅子座位にて自動運動での両側肩関節, 肘関節, 手関節の評価を行った。また, リーチ動作については同側鎖骨上部, 対側鎖骨上部, 頸部, 顎, 額, 頭頂部, 後頭部の 7 つの部位に手を伸ばし, 手指が届けば可とした。左右それぞれ 1 回ずつ測定した。

結果

評価した 5 症例において, 生物学的製剤の投与前後での各評価項目の変化について述べる。

1. 疼痛 VAS(図 1)

疼痛 VAS は全症例において改善がみられ, 投与後において投与前よりも疼痛 VAS は減少していた。

2. 圧痛関節数と腫脹関節数(図 2, 3)

圧痛関節数では, 全症例において大きな改善がみられた。腫脹関節数では症例 4 のみ改善が得られなかったものの, 残り 4 人の症例では圧痛関節数の改善と同様, 投与後に大きな改善がみられた。

3. DAS28-CRP(図 4)

腫脹関節数の改善が得られなかった症例 4 のみ DAS28-CRP においても改善がみられず, 残り 4 人の症例では改善がみられた。

4. ROM(図 5)

RA において関節症状が出現しやすく、また日常生活動作の中でも果たす役割が大きい手関節可動域では、掌屈方向において全症例で改善がみられた。また他の関節部位においては改善の度合いにばらつきが生じ、統一性はみられなかった。

5. リーチ動作(図 6)

右側リーチ動作において、症例 4 を除いた他の 4 人の症例では投与後、全部位におけるリーチ動作が可能となった。左側リーチ動作では、症例 1 を除いた他の 4 人の症例で全リーチ動作の実施が可能となっていた。また症例 1, 症例 4 は全リーチ動作の実施は可能とならなかったものの、投与後は投与前と比較してリーチ可能となった部位数が増加していた。

6. 握力とピンチ力(図 7, 8)

握力、ピンチ力ともに全症例において改善が得られ、筋力の増強がみられた。

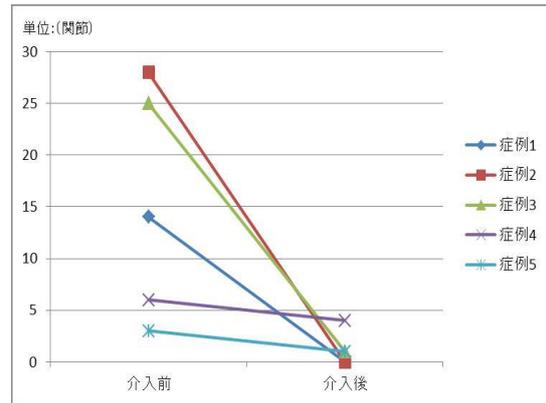


図 2 圧痛関節数の比較

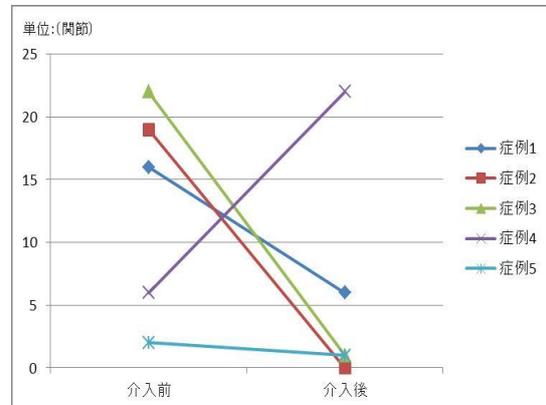


図 3 腫脹関節数の比較

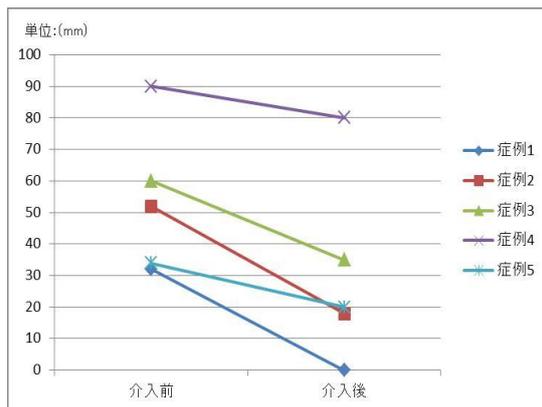


図 1 疼痛 VAS の比較

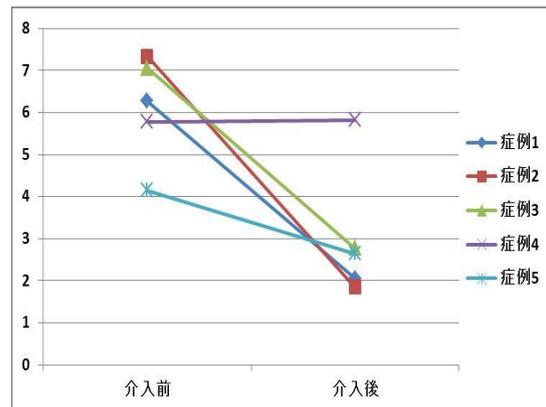


図 4 DAS28-CRP の比較

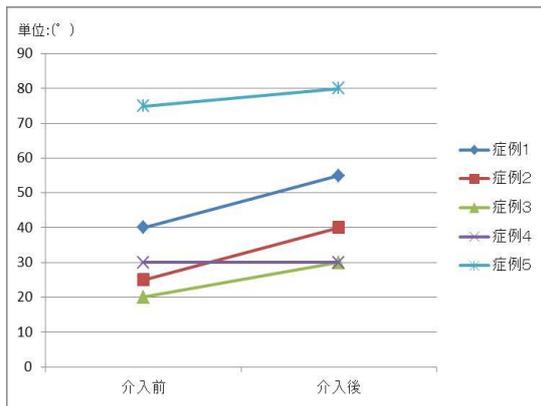


図 5 右側手関節掌屈可動域の比較

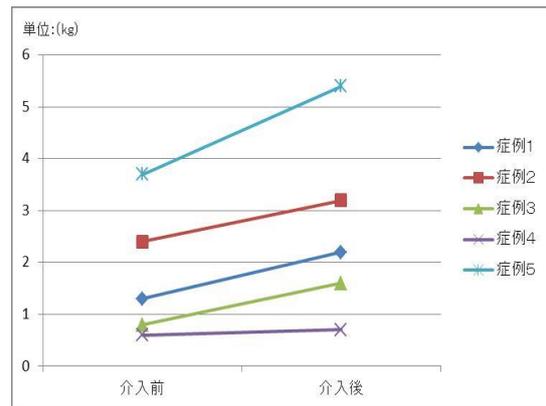


図 8 右側ピンチ力の比較

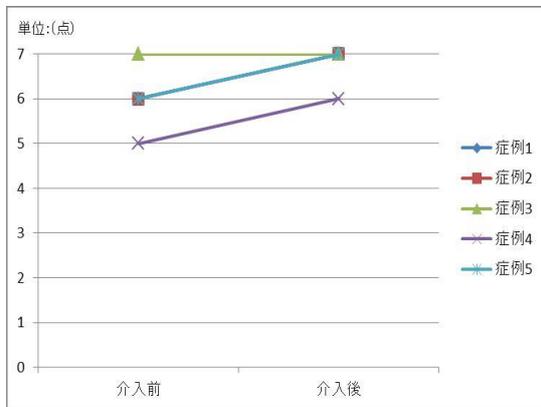


図 6 右側リーチ動作の比較

各部位へのリーチ動作が可能ならば1点、不可能ならば0点とし、合計7点満点で点数化した。

症例 1, 2, 5 では 6 点から 7 点へと同様の改善を示した。

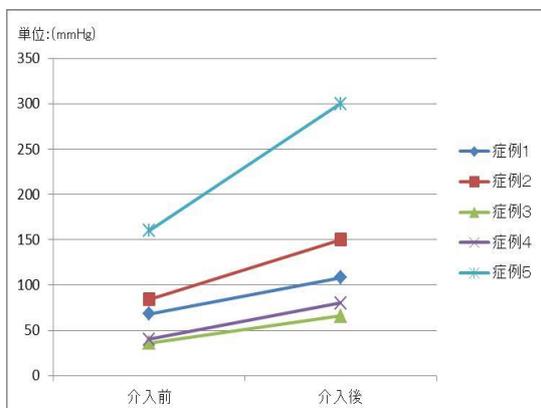


図 7 右側握力の比較

考察

RA 患者の生物学的製剤による ADL 改善の機序について検討した。

1. 炎症反応改善の理由

生物学的製剤は、その種類により作用機序が異なっており、今回の対象のうち 4 人の症例に投与されていたエタネルセプトは炎症性サイトカインである TNF- α を直接的に中和するものである。そしてさらに、IL-1, IL-6, IL-8 の産生抑制も導く。また、症例 4 に投与されていたアバタセプトは、T 細胞の活性化を抑制し、TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 の産生抑制を導くことで疾患活動性を低下させる。したがって、これらの生物学的製剤の作用により、今回の研究では、全症例において CRP の低下が認められ、炎症の鎮静化が得られたと考える。また、この炎症の鎮静化が圧痛関節数の減少、疼痛 VAS の減少にもつながったと考える。エタネルセプトを投与した 4 人の症例においては、腫脹関節数でも改善が認められており、炎症の鎮静化が腫脹の改善にも影響を与えたと思われる。

しかし、アバタセプトの投与であった症例 4 については、介入後に腫脹関節数の増加、DAS28-CRP の増加を招く結果となった。エタネルセプトやアバタセプトの効果発現については van der Heijde D⁴⁾ や Genovese M C⁶⁾ によって報告されているが、今回の症例 4 においては、他の

4 人の症例に比べて、その効果発現が遅かったものとする。DAS28-CRP の算出には腫脹関節数を用いることから、症例 4 で腫脹関節数が増加していたことが、DAS28-CRP の増加にも影響したと思われる。

2. 筋力 (握力・ピンチ力) 改善の理由

握力・ピンチ力の改善が全症例で生じた理由として、炎症の鎮静化により疼痛が改善し、筋出力が発揮されやすくなったことが要因として挙げられる。

また、RA 患者における筋力低下は、炎症性サイトカインによるミオシンの選択的な減少と活性酸素種によるタンパク酸化によるクロスブリッジの張力産生能力の低下が関与している⁷⁾との報告もみられる。このことから、生物学的製剤による炎症性サイトカインの抑制効果が、クロスブリッジの張力産生能力の向上に寄与し、筋力低下を食い止めた可能性も推察される。

3. ROM, リーチ動作改善の理由

今回の研究では、疼痛由来による防御性筋収縮の緩和が得られたために、全症例の右手関節掌屈可動域が増加したと考える。この防御性筋収縮の緩和は、左右リーチ動作においても、5 症例中 4 症例で全リーチ動作を可能とした要因となったと思われる。

一方、右手関節掌屈可動域以外の ROM の改善には統一性がみられていない。これは約 1 か月という介入期間では十分な改善を得るまでに至らなかったことや、骨軟骨破壊の程度が症例により異なっていたことなどの要因が関与していると考えられる。よって、生物学的製剤に対する反応性の違いや、介入以前からの骨軟骨破壊の有無の違いが症例において改善の程度にばらつきを生じさせたと思われる。

4. 上肢機能障害と ADL との関連

水越らの ADL 障害における問題部位と原因の調査では、「タオル絞り」と「ねじ蓋の開閉」動作には手指・手関節の関与が大きく、動作遂行を困難にする主な原因としては筋力低下、次いで痛みであることが述べられている。「爪切り」動作の遂行においても、手指が一番の問題部位とな

っており、筋力低下が大きな原因となっている⁸⁾。したがって、はじめに述べたように、RA 患者が特に問題として挙げている「タオル・ふきを絞る」、「ビン類のフタの開閉」、「爪切り」などの ADL では、握力・ピンチ力の果たす役割が大きいといえる。また、「洗髪」では、問題部位として肩関節・肘関節、原因として可動域制限の関与が挙げられており、頭部へのリーチ機能は動作遂行の大きな要素となっている。

秋山らの報告でも、握力・ピンチ力の低下、リーチ動作の障害、手関節の ROM 制限などの上肢の機能障害は多くの ADL 項目の遂行に関与している⁹⁾ことが述べられており、また佐浦らの報告では、ADL 自立のためには手関節掌背屈は参考可動域の 70% 以上を必要とする¹⁰⁾とされている。これらの報告を踏まえると、握力・ピンチ力やリーチ動作、手関節可動域は ADL 遂行に関する重要因子であり、これらの機能改善の有無が ADL 制限の改善の有無にも反映されると考える。

RA 患者の握力は患者自身の QOL と関連している¹¹⁾ことが明らかとなっているが、握力のみならず、ピンチ力、リーチ動作、手関節可動域の障害の改善においても RA 患者の ADL を改善し、QOL を向上させ得ることが示唆される。

5. 生物学的製剤による ADL 改善の機序

RA 患者において生物学的製剤の投与が行われると、炎症の鎮静化が得られ、炎症に伴い生じていた疼痛や腫脹も改善される。疼痛、腫脹が軽減したことで、ADL との関連が強い ROM や筋力も改善することとなり、その結果、ADL 制限が改善されると考える(図 9)。

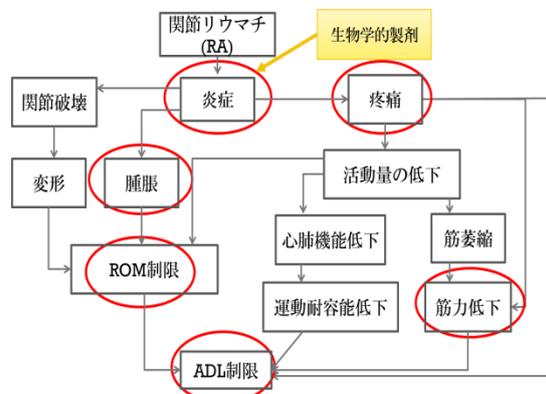


図 9 RA 患者の ADL 低下のメカニズムと生物学的製剤の作用点

結論

今回の5症例での検討から、RA患者に対する生物学的製剤の投与は炎症の抑制につながり、疼痛、筋力(握力・ピンチ力)低下、ROM制限を改善することが客観的指標により示された。また、これらの上肢機能の向上がADL改善につながることが示唆された。

おわりに

今回の研究から、RA患者のADL能力を正確に捉えるためには、治療前後においてRA患者の身体機能の変化を客観的指標により把握することが重要であるといえる。したがって、理学療法士は適切な時期での評価を行い、得られた情報を患者や他職種の医療従事者と共有することで、治療に対する意欲の維持・向上、病態像の把握に努める必要があると考える。

参考文献

- 1) 荒木秀明, 岡一, 他: 運動器疾患の理学療法. 神陵文庫, 2010, pp. 309-325.
- 2) 社団法人リウマチ友の会: リウマチ白書. 障害者団体定期刊行物協会, 東京, 2005, pp. 70-75.
- 3) 市田久恵, 山中寿: 関節リウマチにおける薬物療法. 最新薬物療法の実践. 2011;04:30-34
- 4) van der Heijde D, Klareskog L, et al.: Patient reported outcomes in a trial of combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the TEMPO trial. Ann Rheum Dis. 2005;65:328-334.
- 5) 三輪裕介, 穂坂路男, 他: 関節リウマチ患者に対する生物学的製剤の有効性はQOL, 抑うつ状態に影響を及ぼすか. Jpn J Psychosom Med. 2012;52:309-314.
- 6) Genovese M C, Schiff M, et al.: Efficacy and safety of the selective co-stimulation modulator abatacept following 2 years of treatment in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to anti-tumour necrosis factor therapy. Ann Rheum Dis. 2008;67:547-554.
- 7) 山田崇史: 関節リウマチにおける筋力低下のメカニズムとその対策. 日本基礎理学療法学雑誌. 2011;15(2):9-16.
- 8) 水越真優美, 石川肇, 他: 関節リウマチ患者の上肢ADLの評価の実践. リウマチ科. 2004;32:443-448.
- 9) 秋山仁美, 椿原彰夫, 他: 関節リウマチ, ADL・IADL・QOL, 金原出版, 2004, pp. 153-161.
- 10) 佐浦隆一, 伊藤智永子: 上肢障害のメカニズムとADL. JOURNAL OF CLINICAL REHABILITATION. 2006;15:406-412.
- 11) 西林保朗: リウマチのエクササイズ. RA&セラピー. 2000-11;6:4-12.

(指導教員 折口智樹)

最後に、生物学的製剤の投与は障害関節数の減少、身体機能の向上につながる事が明らかとなったが、加えて理学療法を実施することでRA患者の更なる機能向上を図り、より良い治療目標を目指すことが理学療法士として求められていると考える。

謝辞

本研究において、ご指導とご協力をいただいた患者様ならびに運動障害リハビリテーション研究室の諸先生方に厚くお礼申し上げます。