

関節リウマチ患者の下肢機能に対する生物学的製剤の効果検証 —理学療法評価からの分析—

多山花奈・東 譲二

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 3 名を対象に、関節リウマチ患者の下肢機能に対する生物学的製剤の効果について検討した。各生物学的製剤の投与前後に圧痛関節数、腫脹関節数、疼痛 VAS、CRP 値、DAS28-CRP、関節可動域、筋力、TST-5、TUG、HAQ を測定した。その結果、全ての症例で疼痛 VAS、CRP 値、両側膝伸展筋力、TST-5、TUG の改善がみられ、内 2 症例では、下肢機能に関する HAQ の項目の改善も確認できた。生物学的製剤の早期使用によって炎症の鎮静化が生じ、短期間で ADL の改善を認められた症例があったが、一方で罹患期間や使用した薬剤の効果時期に加え、投与期間中の過活動によって薬剤の効果を阻害した可能性を示唆する症例もあった。このことから、生物学的製剤を投与中の関節リウマチ患者に対してリハビリテーションを実施する際には、薬剤の特性や症例の個人因子・環境因子を十分に考慮する必要があると考えられる。

はじめに

関節リウマチ(Rheumatoid arthritis : 以下, RA) は、滑膜の異常増殖に伴って骨や軟骨の破壊をもたらす全身性疾患である。関節炎の多くが手指や手関節にみられるが、膝関節や足関節などの下肢の関節にも症状は現れる。

RA に対する治療法としては、薬物療法や手術療法、リハビリテーション(運動療法)があるが、薬物療法を選択している RA 患者が多く、さらに近年では、従来の抗炎症剤や抗リウマチ薬だけでなく、生物学的製剤の国内での使用が 2003 年から開始したことで、RA に対する薬物療法が急速に発展している。

生物学的製剤とは、バイオテクノロジー技術によって生み出された薬剤で、薬剤費は高価であり、感染症やアレルギーといった副作用のリスクも抱えているが、その一方で、症状を改善し炎症を抑えるだけでなく、関節破壊を抑制する効果も期待できる。佐浦ら¹⁾は、このような生物学的製剤の使用によって RA の病勢が十分コントロールされる可能性を示しつつも、それまでに病期が進行している場合は、運動機能障害や能力障害が

残存することが多いとし、薬物療法に加えて発症早期からのリハビリテーションの実施が必要であると述べている。つまり、今後私たちが理学療法士として RA 患者に関わる上で、ただリハビリテーションを実施するのではなく、併用する可能性のある薬物療法自体が RA 患者の日常生活動作(Activities of daily living: 以下 ADL)に対してどのような影響を与えるのかを知っておく必要がある。

現在、臨床現場では RA 患者に特有の機能障害を把握する ADL 評価の指標として、Health Assessment Questionnaire(以下, HAQ)がよく用いられている。これは ADL に関する 8 領域、20 項目からなる質問票で、RA 患者に現在の日常生活における困難の程度を回答してもらうことで、その RA 患者の身体機能の障害度を医療者側が知るることができる評価方法である(表 1)。この HAQ の評価項目の中には上肢機能だけでなく、下肢機能を評価する項目(表 1 の薄い赤色で色づけした項目)が多く存在する。先行研究でも、志賀²⁾は、RA 患者の約 60%以上に何らかの膝関節障害が存在すると述べ、膝関節の腫脹、運

HAQ	何の困難もない (0点)	いくらか困難である (1点)	かなり困難である (2点)	できない (3点)
A.靴ひもを結び、ボタンかけも含め自分で身支度できるか				
B.自分で洗髪できるか				
C.肘掛けのない垂直な椅子から立ち上がれるか				
D.就寝、起床の動作ができるか				
E.皿の肉を切ることができるか				
F.いっぱいに入っている茶碗やコップを口元まで運べるか				
G.新しい牛乳のパックの口を開けられるか				
H.戸外で平坦な地面を歩けるか				
I.階段を5段登れるか				
J.身体全体を洗い、タオルで拭くことができるか				
K.浴槽につかることができるか				
L.トイレに座ったり立ったりできるか				
M.頭上にある5ポンドのものに手を伸ばしてつかみ、下に降ろせるか				
N.腰を曲げ床にある衣類を拾い上げられるか				
O.自動車のドアを開けられるか				
P.広口のビンの蓋を開けられるか				
Q.蛇口の開閉ができるか				
R.用事や、買い物で出かけることができるか				
S.車の乗り降りができるか				
T.掃除機をかけたり、庭掃除などの家事ができるか				

表 1 Health Assessment Questionnaire (HAQ)

動時痛、自発痛などを繰り返すうちに、正座や和式トイレ動作ができなくなり、歩行や階段昇降などのADLの制限が著明となると示唆している。さらに、RA患者の膝関節周囲筋の筋力低下は著明で、特に大腿四頭筋は健常人の約30%低下すると述べている。また、浪平ら³⁾は、RA患者の歩行は健常人に比べ、脚支持性、制動性、駆動性の低下が有意にみられたと報告している。

このようにRA患者は下肢機能が低下すると言われているが、RA患者のADLに対して下肢機能を分析し検証した具体的な研究はあまり報告されていない。そこで、生物学的製剤による薬物療法がRA患者のADLにどのような影響を与えるのかについて、理学療法評価を実施し検証した。

方法

生物学的製剤投与前と投与後の両時点において、A病院リウマチ・膠原病内科受診中のRA患者3名を対象に、RA患者の圧痛関節数、腫脹関節数、疼痛Visual Analog Scale(以下、疼痛

VAS)、CRP値、RAの疾患活動性の指標であるDAS28-CRP、HAQの計6つの情報は診療記録より得た。ただし、疼痛VASは疾患の全過程を通じて感じた最大の痛みに対する「現在の痛みの程度」を回答形式で評価した。また、身体機能評価として下肢の関節可動域、筋力、パフォーマンステストの5回椅子立ち上がりテスト(以下、TST-5)、Timed Up & Go(以下、TUG)を実施した。

下肢の関節可動域は、股関節屈曲・股関節伸展・膝関節屈曲・膝関節伸展の計4ヶ所を測定した。股関節屈曲・膝関節屈曲(股関節屈曲位)・膝関節伸展の測定時は被験者をベッド上背臥位にて、股関節伸展・膝関節屈曲(股関節伸展位)の測定時は被験者をベッド上腹臥位にて、角度計を用いて実施した。

下肢筋力は徒手筋力計「Mobie MT-110(酒井医療)」を用い、股関節屈曲筋・股関節伸展筋・膝関節屈曲筋・膝関節伸展筋の計4ヶ所を測定した。股関節屈曲・膝関節屈曲・膝関節伸展の測定時は被験者をベッド上端座位にて、両腕を胸部前方で交差させ、下肢は膝関節を90°

屈曲位に固定して測定した。股関節伸展の測定時は、被験者をベッド上腹臥位にて、膝関節を90°屈曲位に固定して測定した。また、より再現性の高い測定を行うため、ベルト付きのプルセンサー「MT-110(酒井医療)」を使用し、ハンドヘルドダイナモメーターのベルト固定法と同様に片方のベルトを被験者に、もう片方のベルトを検者の下肢に固定する方法で実施した。座位での測定時には、被験者の体幹が後傾し代償運動が生じないように、被験者に注意を促すとともに、測定中は検者が被験者の背部に軽く手を添えた。測定は左右2回ずつ行い、最大値を採用した。

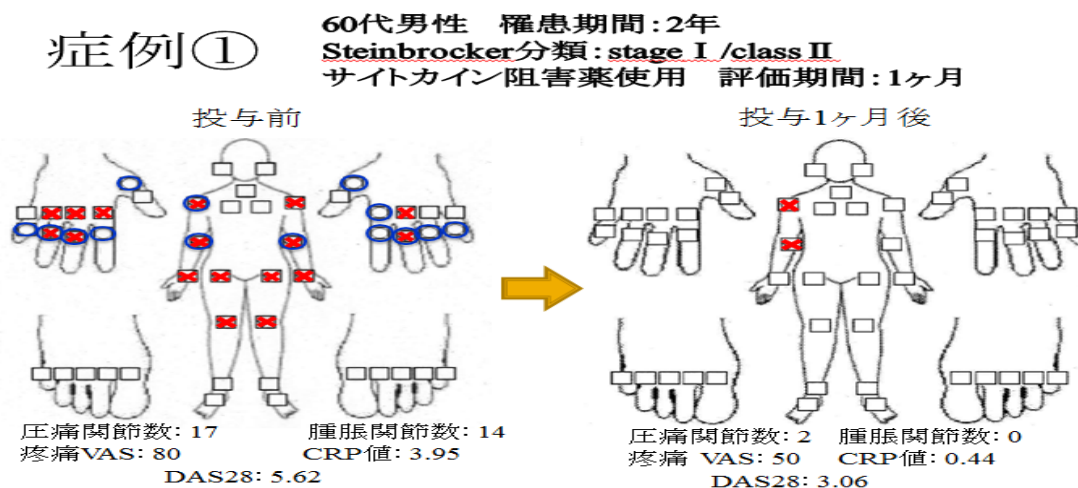
TST-5は被験者の両腕を胸部前方で交差させ、背中を伸ばした状態で椅子(地面から40cmの高さ)に浅く腰かけてもらい、合図とともに椅子から立ち上がって直立姿勢をとり、再び椅子に腰かける動作を可能な限り速く、5回繰り返すように指示した。合図してから5回目の着座姿勢をとるまでの時間を0.01s単位で2回計測し、より速い方の結果を採用した。TUGは被験者が椅子に着座した状態で合図とともに立ち上がり、2.5m先に接地した目印まで直進した後、目印を半周して再び椅子まで直進し着座するまでの動作を、走らない程度で可能な限り速く行うように指示した。椅子から立ち上がって往復し再び椅子に着座するまでの時間を0.01s単位で2回計測し、より速い方の結果を採用した。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。

症例紹介

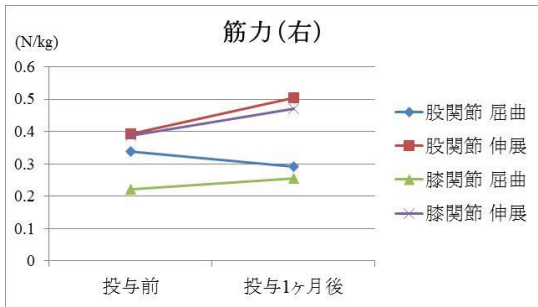
1. 症例①

60歳代の男性で、2012年にRAを発症。2014年3月からアダリムマブ(サイトカイン阻害薬)の投与を開始した。

Steinbrocker分類はstage I /class IIで、生物学的製剤投与前の関節炎と疾患活動性は、圧痛関節数17ヶ所、腫脹関節数14ヶ所、疼痛VAS 80(mm)、CRP値 3.95(mg/dl)、DAS28-CRP 5.62であった。また、下肢筋力(右/左)は、股関節屈曲0.34/0.24(N/kg)、股関節伸展0.39/0.52(N/kg)、膝関節屈曲0.22/0.14(N/kg)、膝関節伸展0.38/0.37(N/kg)であった。関節可動域は左股関節屈曲時に疼痛の訴えがあり、80°の可動域制限がみられたが、その他の関節は参考可動域に達しており特に問題はなかった。パフォーマンステストはTST-5:8.52(s)、TUG:5.54(s)であった。HAQは「就寝、起床の動作ができますか」「身体全体を洗い、タオルで拭くことができますか」「頭上にある5ポンドのもの(約2.3kgの砂糖袋など)に手を伸ばしてつかみ、下に降ろせますか」「用事や、買い物で出かけることができますか」「掃除機をかけたり、庭掃除などの家事ができますか」の下肢に関する5項目で「いくらか困難である」にチェックが入っていた。アダリムマブ投与1ヶ月後における関節炎と疾患活動性は、圧痛関節数(赤色×印)、腫脹関節数(青色○印)、疼痛VAS、CRP値全てに減少がみられ、DAS28-CRPは3.06となった(図1)。下肢筋力に関しては、両膝関節屈曲・伸展、右股関節伸展、左股関節屈



図・1・症例①ー関節炎・疾患活動性の変化ー



図・2・症例①ー筋力(右)ー

関節可動域		入院時		外来時	
		右	左	右	左
股関節	屈曲	125	80P	130	115
	伸展	25	20	20	25
膝関節	屈曲(背臥位)	145	145	140	145
	(腹臥位)	140	140	130	135
	伸展	0	0	0	0

P:Pain

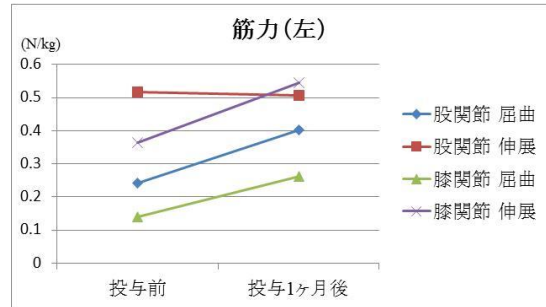
図・4・症例①ー関節可動域ー

曲で増加がみられ(図2・3), 関節可動域では左股関節屈曲時の疼痛の訴えがなくなり, 115°に改善していた(図4). パフォーマンステストでは, TST-5, TUGともに時間が短縮する結果が得られた(図5). HAQは「身体全体を洗い, タオルで拭くことができますか」の項目以外は全て「何の困難もない」に改善していた.

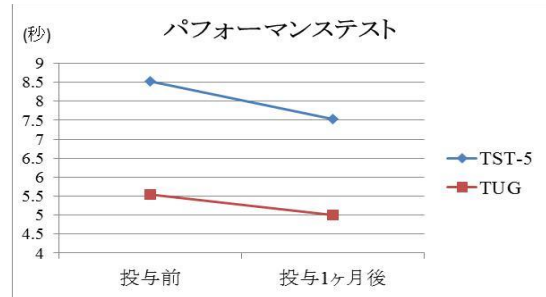
2. 症例②

60歳代の女性で, 1989年にRAを発症. 2008年にメトトレキサート(抗リウマチ薬:以下, MTX)の投与を開始したが, 腎機能が悪化しMTXを減量. その後, 手指のこわばりを認めるなどコントロールが困難となる. 2013年に左股関節の疼痛を自覚し, 2014年8月に新たに膝関節痛が出現・増強. 2014年9月にアバタセプト(T細胞選択的共刺激調節薬:以下, T細胞阻害薬)の投与を開始した.

Steinbrocker分類はstageIV/class IIで, 生物学的製剤投与前の関節炎と疾患活動性は, 圧痛関節数8ヶ所, 腫脹関節数4ヶ所, 疼痛VAS 85(mm), CRP値 1.02(mg/dl), DAS28-CRP 4.55であった. 下肢筋力(右/左)は, 股関節屈曲0.33/0.31(N/kg), 股関節伸展0.25/0.25(N/kg), 膝関節屈曲0.24/0.18(N/kg), 膝関節伸展



図・3・症例①ー筋力(左)ー



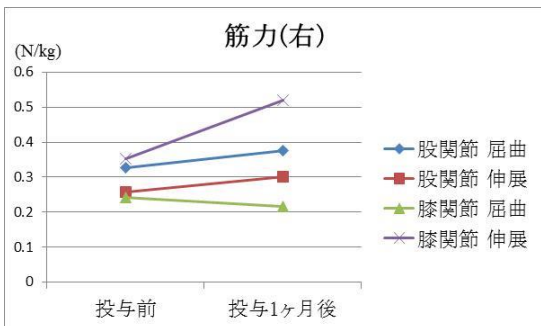
図・5・症例①ーパフォーマンステストー

0.35/0.44(N/kg)であった. 関節可動域は計測した全ての関節に可動域制限はみられなかった. パフォーマンステストは, TST-5:6.09(s), TUG:5.84(s)であった. HAQは「頭上にある5ポンドのもの(約2.3kgの砂糖袋など)に手を伸ばしてつかみ, 下に降ろせますか」で「かなり困難である」にチェックが入っており, 「階段を5段登れますか」「腰を曲げ床にある衣類を拾い上げられますか」「掃除機をかけたり, 庭掃除などの家事ができますか」で「いくらか困難である」にチェックが入っていた.

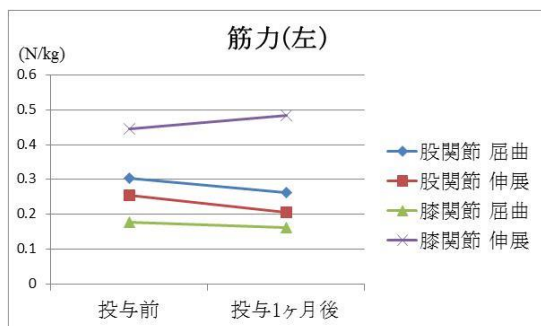
その後この症例は, 評価期間中に預けていたペットが自宅に戻ってくるといった日常生活の変化によって, 投与前に比べ活動量が増加した.

アバタセプト投与1ヶ月後における関節炎と疾患活動性は, 疼痛VAS 60(mm), CRP値0.09(mg/dl)と投与前より減少がみられたが, 圧痛関節数, 腫脹関節数には変化がみられなかった. 下肢筋力は, 両膝関節伸展, 右股関節屈曲・伸展に増加がみられた(図6・7). ただし, 左股関節伸展・左膝関節屈曲の測定時に痙攣性筋収縮が生じたため, 最大筋力が発揮できていない可能性がある. 関節可動域は投与前後で変化はみられなかった. パフォーマンステストも, TST-5, TUGともにわずかだが時間が短縮した(図8). HAQは「掃除機をかけたり, 庭掃除などの家事

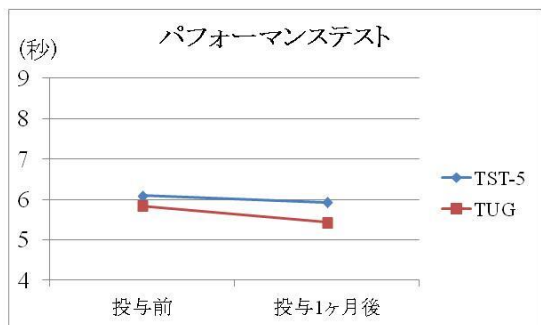
ができますか」の項目は投与前と比べ変化がみられなかったが、「頭上にある5ポンドのもの(約2.3kgの砂糖袋など)に手を伸ばしてつかみ、下に降ろせますか」の項目に関しては「いくらか困難である」に一段階改善し、その他の下肢機能に関する項目は全て「何の困難もない」に改善した。



図・6・症例②—筋力(右)—



図・7・症例②—筋力(左)—



図・8・症例②—パフォーマンステスト—

3. 症例③

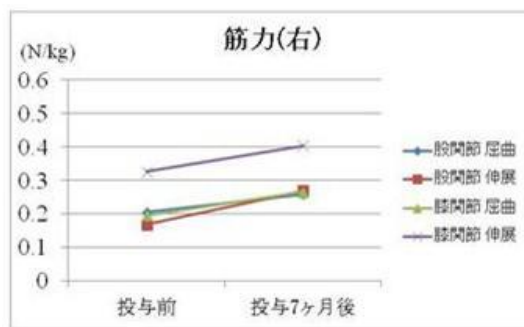
60歳代の女性で、介護士の仕事をしており、2011年にRAを発症。2012年12月に手のMRI検査の結果、活動性の滑膜炎(骨髄浮腫・骨びらんを伴う)が確認され、MTXの投与を開始したが、関節症状の改善は認められなかった。2013年6月にエタネルセプト(サイトカイン阻害薬)を導入。この後、エタネルセプトによる肝機能障害がみら

れた。2014年4月にエタネルセプトの肝機能障害のため、アバタセプト(T細胞阻害薬)に変更目的で入院し、アバタセプトを投与開始した。

Steinbrocker分類はstage II/class IIで、生物学的製剤投与前の関節炎と疾患活動性は、圧痛関節数15ヶ所、腫脹関節数12ヶ所、疼痛VAS 40(mm)、CRP値 0.07(mg/dl)、DAS28-CRP 4.85であった。下肢筋力(右/左)は、股関節屈曲0.20/0.18(N/kg)、股関節伸展0.17/0.12(N/kg)、膝関節屈曲0.19/0.17(N/kg)、膝関節伸展0.32/0.32(N/kg)であった。関節可動域は計測した全ての関節に可動域制限はみられなかった。パフォーマンステストは、TST-5: 8.91(s)、TUG: 5.50(s)であった。HAQはもともと日常生活で困難となっている項目がほとんどなく、下肢機能に関する項目は全て「何の困難もない」と回答していた。

しかし、アバタセプト投与後は再び肝機能障害がみられ、休薬した。同年6月にアバタセプトを再開し関節痛・腫脹が軽減したが、同年10月には再びアバタセプトを休薬し、関節痛・全身倦怠感が出現した。以上のように、評価期間中に副作用による影響で休薬状態を繰り返したため、投与1ヶ月後の測定ができず、評価期間が7ヶ月後に延長した。

アバタセプト投与 7ヶ月後の関節炎と疾患活動性は、腫脹関節数3ヶ所、疼痛VAS 10(mm)と投与前より減少したが、圧痛関節数は26ヶ所に増加した。ただし、増加した関節は手指9ヶ所と肘関節2ヶ所で、上肢のみであった。下肢筋力は、左膝関節屈曲以外の全ての筋力で増加がみられた(図9・10)。関節可動域は投与前後で変化はみられなかった。パフォーマンステストもTST-5、TUGともに大きく時間が短縮した(図11)。HAQは投与前後で変化がみられなかった。



図・9・症例③—筋力(右)—

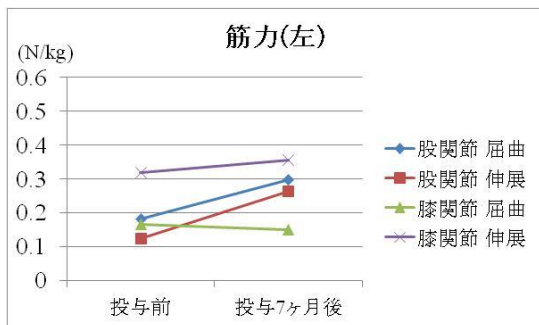


図 10 症例③—筋力(左)—

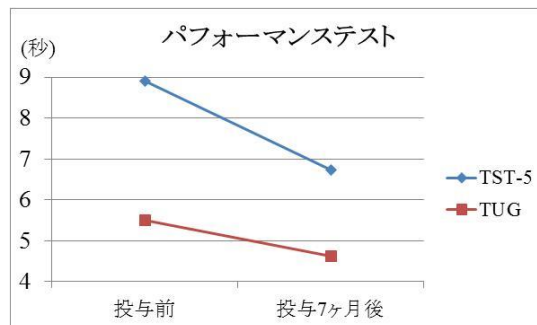


図 11 症例③—パフォーマンステスト—

考察

以上の結果を分析し、フローチャートとしてまとめた。

1. 症例①

この症例は罹患期間が短く、Steinbrocker 分類の stage も軽度で早期からサイトカイン阻害薬による治療を開始しており、投与前後で症状だけでなく、下肢機能に関する ADL の改善が大きくみられた。

その理由として、生物学的製剤の投与によって炎症の鎮静化が生じ、CRP 値・圧痛関節数・腫脹関節数・疼痛VASの全てが減少したことで、日常生活における動作時の痛みや不快感が減った点が考えられる。この炎症の鎮静化による直接的なADLの改善に加え、炎症の鎮静化に伴う筋出力の増加がパフォーマンスを向上させ、ADLを改善するといったつながりも生じたと予測した。さらに、以上のような機序でADLが改善したことで、この症例の日常生活における活動量が増え、それによって筋力が増加していき、パフォーマンスの向上をより高めるといった正のサイクルも実現したと考えられる。

また、最近ではRAにおける筋力低下のメカニズムも報告されており、山田⁴⁾は、炎症性サイトカインの特にTNF- α の増加が、これらを上流因子とするタンパク質分解系を活性化させることで、ミオシンの選択的な減少を引き起こすとし、これが筋収縮の際に生じるクロスブリッジ機能を低下させると示唆している。さらに、吉田⁵⁾は、上肢機能に着目して生物学的製剤がADLの改善に与える

影響を検討しており、この報告でも関節可動域やリーチ動作の改善はあまり確認できなかったが、握力やピンチ力は全ての症例で改善がみられたと述べている。つまり、今回私たちが行った研究は、上記の先行研究を支持する結果となり、生物学的製剤がRA患者の筋力低下を抑制する効果が期待できる。

症例①は生物学的製剤の早期使用によって、その効果が十分発揮され、ADLの改善へとつながった理想的な症例であるとし、この症例で導き出したフローチャートをもとに残りの症例について分析していく。

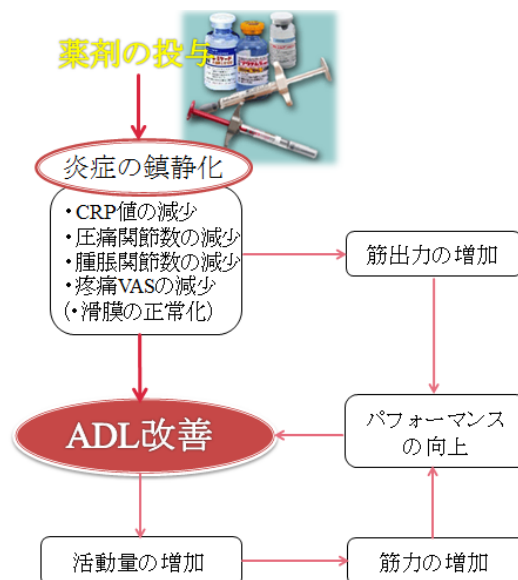


図 12 症例①のフローチャート

2. 症例②

この症例は症例①と同様の1ヶ月という短い評価期間の中で、圧痛関節数や腫脹関節数の減少がみられず、今回の私たちの評価では、生物

学的製剤による十分な効果を確認できなかった。

しかし、評価結果から一部の筋力増加やパフォーマンスの向上に加え、HAQ では下肢機能に関する3項目でADLの改善が認められた。この理由として、疼痛VASが85から60に減少している点から推察し、痛みの程度は減っていると見え、それにより直接的なADLの改善が生じたためと考えた。また、この症例は環境因子として、評価期間中に預けていたペットが自宅に戻ってきたことによる「活動量の増加」がみられたため、これが筋力の増加、パフォーマンスの向上、そして最終的にはADLの改善へとつながったと予測した。

その一方で、1ヶ月の間に圧痛や腫脹の関節数の減少にまで至らなかった原因は、個人因子として罹患期間が長く、状態も進行し関節変形(足指など)もあるため、薬剤による効果が得られにくいという点と、効果のピークが遅いと言われているT細胞阻害薬を使用した点が考えられる。先行研究でも、RAの治療薬改善率(ACR20)がインフリキシマブ(サイトカイン阻害薬)群で57日目にピークが認められたのに対し、アバタセプト(T細胞阻害薬)群では113日目にピークに達したとあり、T細胞阻害薬の効果の立ち上がりは、サイトカイン阻害薬と比較して遅いと示唆している報告がある⁶⁾。

その上、この症例はまだ症状が落ち着いておらず、疾患活動性が比較的高い状態で、自宅に戻ってきたペットの世話をするなどの「過活動」になったことで、炎症の鎮静化を阻害してしまった可能性も考えられる。

3. 症例③

この症例は生物学的製剤の副作用が原因で休薬状態を繰り返したため、評価期間が延長した。薬剤の投与後は「症状が改善していた」という診療記録からの情報を入手したため、症例①と同様に炎症の鎮静化が図られ、図5に示したサイクルは機能していたと考えられる。しかし、私たちの評価時は休薬中であったため、薬剤の投与自体がストップし、このサイクルは生じていなかったと予測した。

その一方で、評価結果より筋力の増加やパフ

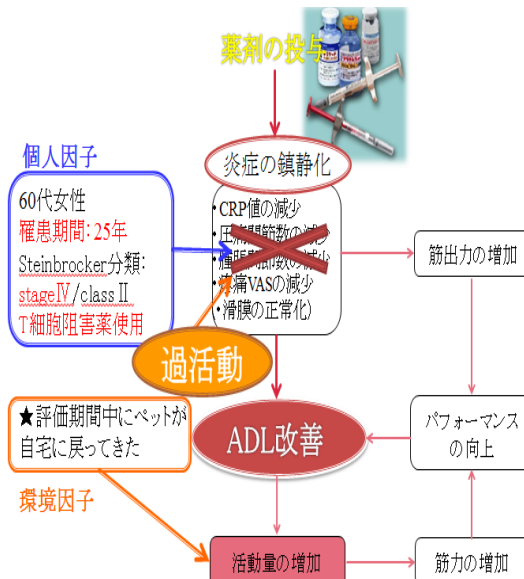


図 13 症例②のフローチャート

パフォーマンスの向上がみられたのは、他の2症例とは違い、この症例はもともと下肢に圧痛や腫脹がない上、介護士の仕事をしていることから、日常生活での活動性が高かったためと予測した。

今回の研究では症例数が少なく、それぞれの症例での考察に留まってしまい、RA患者全体に通じるような結論を導き出すことができなかった。そのため、今後は症例数を増やし、得られたデータを統計処理するなどして、RA患者の下肢機能に対する生物学的製剤の効果についてさらに研究を進めていきたい。

今回は身体機能面の評価のみを実施したが、最近の研究では、RA患者の痛みは身体的な要因と心理社会的な要因とが複雑に絡み合って決定されているという報告⁷⁾があるため、今後は精神面の評価項目を加えた上で、RA患者の痛みに関する分析を行うべきだと思われる。また、今回使用したHAQでは、RA患者のADLを把握するには限界があると感じたため、評価期間中の日常生活の変化などを知るための質問票を作成するといった工夫も必要だと考えられる。さらに、生物学的製剤のみの検証だけでなく、リハビリテーションとの併用がもたらす効果についても合わせて、今後検証していきたい。

結論

3 症例の評価結果より、生物学的製剤の投与によって上肢機能だけでなく、下肢機能も改善されることが確認できた。しかし、私たちが理学療法士として、今後臨床現場で RA 患者に対するリハビリテーションを実施する際に、生物学的製剤の特性や RA 患者の個人因子や環境因子などを考慮する必要があると考えられる。つまり、リハビリテーションの実施内容や負荷のレベル、またその時期を考慮しなければ、過活動により薬剤の

効果を阻害してしまう可能性もあるということを知っておくことが重要である。

謝辞

最後に、本研究を進めるにあたり、検査にご協力頂いた A 病院リウマチ・膠原病内科受診中の患者様をはじめ、ご指導・ご協力頂いた長崎大学運動障害リハビリテーション学研究室の先生方に厚く御礼申し上げます。

参考文献

- 1) 佐浦隆一,田中一成: 関節リウマチのリハビリテーションのエビデンスを求めて. Jpn J Rehabil Med. 2010; 47: 310-314.
- 2) 志賀弘朗:関節リウマチと膝関節障害. 治療. 1996; 78: 3633-3638.
- 3) 浪平辰州,桑原茂,他:RA 下肢多関節障害患者の歩行解析. 整形外科と災害外科. 1994; 43: 1476-1478.
- 4) 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. 2011; 15: 9-16.
- 5) 吉田果央梨: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. 卒業研究論文集. 2013; 9: 57-62.
- 6) 泉川美晴,尾崎洋基,他: アバタセプトの上手な使い方.月刊薬事,2013;Vol.55 No.9:70-75.
- 7) 小嶋雅代:関節リウマチ患者の痛みとメンタルヘルスに関する疫学的検討. 日本心療内科学会誌. 2014; 18: 159-163.

(指導教員 折口智樹)