

悪性関節リウマチのリハビリテーションに 関する私達の経験

川崎医科大学 リハビリテーション科
土肥 信之, 明石 謙
長谷川 寿美玲, 長尾 史博
日野 洋介
(昭和54年2月26日 受付)

Rehabilitation and its clinical course of malignant rheumatoid arthritis

Nobuyuki Dohi, Ken Akashi
Sumire Hasegawa, Fumihiko Nagao
and Yosuke Hino

Department of Rehabilitation Medicine, Kawasaki Medical School
(Accepted on Feb. 26, 1979)

2例の悪性関節リウマチ(MRA)を経験したが、1例は治療(D-ペニシラミン)に反応し、様々な合併症を克服しリハビリテーションの効果もあがり、家庭に復帰できたが、他の1例は一時家庭へ復帰できたように思えたが、すぐに腎不全のため再入院後死亡した。血管炎を伴うRA患者にはその病変臓器、進行度、予後などからより総合的なアプローチが必要である。

Two cases of malignant rheumatoid arthritis were treated recently in our clinic. One returned home after D-penicillamine treatment of MRA with various complication, the other, once returned home, was re-admitted to the hospital for renal failure and died. RA complicated by vasculitis should be treated with comprehensive approach, depending on the involved organs, the clinical course and the prognosis.

はじめに

慢性関節リウマチ(以後RAと略す)は、関節痛を主症状として、それに体重減少、貧血、血沈促進、高 γ -グロブリン血症などを伴う全身の系統的疾患であるが、徐々に進行する例が

多く、関節の機能障害を引きおこし、皮下関節、鞏膜炎、肺臓炎などの関節外症状を呈して、くることもあり、それらの治療はリウマチの原因が尚不明である現在、対症的治療にたよらざるをえないのが現状であり、リハビリテーションの占める割合の大きい疾患といえる。RAの

機能的予後はともかくとして、生命的予後は一般に良好であるが、最近 RA で血管炎を伴い種々の重篤な症状が生命的予後を不良にする病型があり、悪性関節リウマチ、Malignant Rheumatoid Arthritis (以後 MRA と略す) と呼ばれ注目されている。私達は最近 2 例の MRA を治療する機会を得たのでその経験を述べてみたい。

症例とその経過

症例 1 は、61 歳男性で昭和 50 年 2 月頃より膝関節痛があったが、しだいに全身の多発性関節痛を訴えるようになり近医にて RA として 51 年 4 月より dexamethasone 1.5 mg の内服を開始したところ、6 月には胃部不快感、食思不振、るいそう (160 cm 42 kg) がめだつようになり 51 年 10 月当院へ入院した。入院時迄 6 カ月間ステロイド内服を続けていたことになる。入院時関節痛、発熱、体重減少、食欲不振がめだち、入院後の精査で classical RA、胃潰瘍、ステロイドミオパチー、糖尿病が指摘された。入院時の検査所見は表 (1) に示す。まず、ステ

表 1 症例 1 の検査所見

	51年10月 入院時	52年4月 D-ペニシラ ミン開始時	53年12月 退院時
ESR mm 1/2h.	143	83	30
1h.	150	120	50
CRP	3+	6+	3+
RA	3+	2+	2+
WBC	20500	15700	10300
RBC	354	342	378
Hb. g/dl	11.2	9.1	11.8
Total Protein			
g/dl	6.5	7.0	6.4
Alb.	2.7	2.7	3.3
Glb.	3.8	4.3	3.1
A/G	0.71	0.62	1.06
FBS mg/dl	60	79	70
Ch. Est. IU/dl	171	141	235
GOT IU/dl	16	16	7
GPT IU/dl	27	14	6
Urine protein	—	±	±
sugar	—	—	—

ロイドの副作用による症状が強いため漸減療法がとられ、約 1 カ月後にはプレドニソロン 2.5 mg 迄、ACTH を併用しながらではあるが減量され、糖尿病、胃潰瘍は改善したが、発熱

関節痛など RA の症状の増悪をみている。RA に対し抗炎症剤の効果は少なく金療法 (gold therapy) が開始された。又、RA そのものも、紫斑、肺臓炎、上鞏膜炎を伴い血管炎を伴うと判断し MRA であると診断されている。プレドニソロンは 2.5 mg 迄減量したが血圧低下を伴う withdrawal syndrome の出現、又、発熱や関節痛のコントロールも困難となり再度プレドニソロン増量し、結局 7.5~5 mg の維持量となった。金療法は 52 年 4 月迄つづけられ総量で 800 mg に達したが、MRA の活動性を抑える事が困難であり、又、血管炎症状が強いため、D-ペニシラミンを併用し、200 mg より開始し維持量は 600 mg とされた。52 年 5 月には軽い構音障害と右顔面神経麻痺を伴う脳血栓を合併したが約 3 W でほぼ軽快、又、同年 6 月には突然両顎関節が脱臼し、整復しても度々脱臼するという状態となった。RA による関節の破壊と effusion のためと考え顎関節内へのステロイド注入と開口を制限する装具を約 1 カ月着用し軽快した。このように、種々の合併症に悩まされながら MRA の経過を見ていったところ、D-ペニシラミン投与後 6 カ月程して関節痛と発熱の軽減、さらにその後 4 カ月で血沈値も著しく改善してきた。患者の体重は 42 kg と変化は少ないが、四肢筋力も少しずつ強くなり、特に近位筋の筋力も 3 から 4 と確実に良くなり歩行及び ADL の改善をみている。幸いペニシラミンによる副作用もなく、53 年 2 月には steroid の完全離脱に成功している。関節症状は軽度の痛みを訴える程度であったが、手指 MP 関節の変形がすすみ、特に母指 MP の変形が患者の ADL を悪くしている。53 年 12 月には退院し元気に過している。

症例 2 は、62 歳女性で 10 年前より四肢の関節痛があり、steroid の関節内注入を頻回に、又内服もときどき受けていたらしいが量は不明であった。53 年 2 月急に悪感、嘔気、嘔吐があり 53 年 3 月 17 日当院入院。Classical RA に上鞏膜炎や紫斑を伴い MRA として治療が開始された。全身の倦怠感、膝の屈曲拘縮、肥満のため

歩行は全く不可，検査所見は表（2）のごとくである．食事療法，安静などの基礎療法に加え金療法（総量 900 mg），インドメサシンなどが使用された．関節症状は痛みが強いが骨破壊は少なく，5 ヶ月後（53年 8 月）独歩退院，自宅

表 2 症例 2 の検査所見

	53年 3 月 初回入院時	53年 8 月 退院時	53年 11 月 再入院時
ESR mm 1/2h.	120	119
1h.	139	141
CRP	6+	5+	4+
RA	2+	2+	1+
WBC	9600	5800	14000
RBC	345	368	230
Hb. g/dl	10.8	10.8	7.6
Total Protein			
g/dl	6.3	6.6	5.9
Alb.	2.5	3.1	2.6
Glb.	3.8	3.5	3.3
A/G	0.65	0.88	0.78
FBS mg/dl	114	78	52
Ch. Est. IU/dl	133	167	66
BuN mg/dl	12	28	54
Creatinine mg/dl	1.3	1.9	5.6
Urine protein	—	±	+
sugar	—	—	—

静養にきりかえらせた．しかし，退院後まもなく（9 月末），嘔気，嘔吐，心窩部痛を再びきたし，更に嘔吐下血を伴い再入院ショックの治療，下血部の確認（duodenal ulcer）加療したが尿曲の低下，BuN，クレアチニン上昇が起こり慢性腎不全 hemodialysis も計画されたが sepsis を合併するなど全身の状態が悪化 11 月 16 日不幸な転帰をとった．剖検なし．

考 案

1945 年 Bevens²⁾ らが，関節症状よりも，発熱・体重減少・漿膜炎・末梢神経炎・皮下結節上鞏膜炎などの関節外症状が主体となり，結局は死亡した RA の 2 例を剖検して全身にわたる血管炎の存在を発表し，悪性関節リウマチ（MRA）とよんだ．このような血管炎症状を主体とする RA は予後が不良であるため，RA 患者で血管炎症状を有する人は早期に発見し，予防及び治療せねばならない．今回私達の経験した 2 症例は，いずれも classical RA というこ

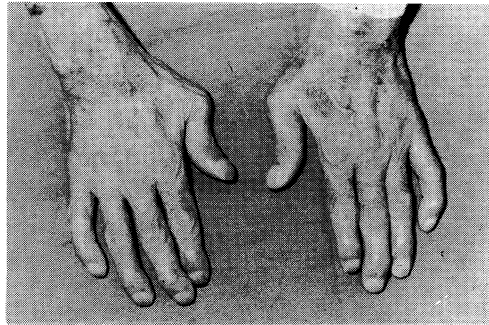


図 1 症例 1 の手の変形



図 2 症例 1 の眼症状，上鞏膜炎

とで検査・加療しているうちに血管炎症状が発見され MRA と診断されたものである．MRA の診断は診断基準によるが，1973 年特定疾患にとりあげられ，その症状と検査所見の特徴が“診断の手引き”にくわしく書かれている¹⁾．

MRA の頻度は明らかではないが，RA より男性に多く（RA の男女比 1：4 に比し MRA では 1：1.45），年長者に多く（RA の平均年齢 45.6 歳に比し MRA 52.6 歳），又，調査 1 年後の死亡が 34% と著しく不良である³⁾⁴⁾．このように血管炎が MRA の主体であるが，MRA が結節性動脈炎（PN）の異型又は合併したものではないかと考えられがちである．しかし塩川¹⁾らは血管炎の組織像の分類から，MRA と PN はそれぞれ特徴があり異なった疾患であろうとのべている．京極⁵⁾らは MRA を内臓を系統的に侵す全身性動脈炎型で予後不良なものと，四肢末端及び皮膚を侵し予後の良好な末梢動脈炎型に分けている．この分類で考えると症例 1 は末梢動脈炎型で症例 2 は予後不良な全身性動脈炎型と考えられる．

MRA の関節症状は血管炎症状にかくれているが、レ線所見に比し症状が強いのであろう。つまり進行度では stage I, II のものも、機能的分類では class I, II を示すものはほとんどない。今回の症例でも2例とも手を除きレントゲン所見上の異常は少なく、せいぜい stage II

表3 悪性関節リウマチ (MRA) 診断の手引き

判 定

診断確定 慢性関節リウマチの診断基準で「確定的」以上であり、かつ準拠項目Aのうち少なくとも1項目と組織所見があるもの、または準拠項目Aのうち少なくとも2項目あるもの。

診断疑い 1) 慢性関節リウマチの診断基準で「確定的」以上であり、少なくとも準拠項目Aのうち1項目と検査所見のうち1項目あるもの。
2) 慢性関節リウマチの診断基準で「可能性」以上であり、少なくとも準拠項目Bの3項目以上あるもの。

準拠項目A

小, 中血管の血管炎によると考えられる下記の臨床症状。

1. 多発性神経炎
2. 皮膚硬塞または潰瘍
3. 指趾壊疽
4. 上鞏膜炎
5. 胸膜炎
6. 心嚢炎
7. 心筋炎
8. 肺臓炎
9. 皮下結節, 紫斑, 出血
10. 腸硬塞, 心筋硬塞などの内臓虚血

準拠項目B

1. 関節症状として疼痛, 腫脹があるもの。
2. 高熱 (38.0°C 以上), 全身衰弱など全身症状が強いもの。
3. 血管炎によると思われる臨床症状 (準拠項目Aのうち少なくとも1項)。
4. 少量のステロイドでは症状を軽減できないもの。

組織所見

小, 中血管の血管炎の存在。

検査所見

1. 血沈促進 (1時間値 60 mm 以上)
2. リウマチ因子の高値
3. 補体価の低下
4. 白血球増加 (1万/mm³ 以上)
5. 血清 γ -グロブリン上昇
6. 抗核抗体, LE 細胞または LE テスト陽性
7. X線像にて骨の鮮明な破壊

であるが、機能的分類では class III, IV の時期が大変長い。関節変形は症例1に強く、特に全身症状の改善し始めた退院前6カ月の間に手指の変形が急速にすすみ、swan-neck 変形や母指のZ変形を示した。特に母指のZ変形はスプリントで固定しても予防は困難であり、母指の動作を必要とするADLがMRAそのものは静止した時期にもかかわらず悪化していった⁶⁾。

MRA の血管炎症状として心, 肺, 皮膚などに注目されがちであるが、腎病変の報告は比較的少ない。藤井⁷⁾⁸⁾らはRAの腎病変について関節及び関節症状の強いものに腎生検を行ない、血管炎症状を伴う例に腎病変が強く糸球体腎炎型が多かったとのべている。症例2は最後に腎不全で死亡したが、剖検がなく腎病変の性質は不明であるが、抗リウマチ剤, 金塩などリウマチ治療剤は腎に影響を及ぼすものも多くあるため、腎不全がMRAによる血管病変によるものか、薬剤によるものか、又は両者の合併せるものかは不明であるが、MRAの治療にあたり十分考慮されねばならない問題であろう⁹⁾。

steroid と MRA の関係についても多くの議論がなされている。今回の2症例は共に steroid の長期使用例である。MRA は統計学的に steroid 大量使用者に多いのは事実である。したがってMRA 発生誘因の1つとして steroid があげられている。このことは又、MRA の記載が steroid の大量投与の始まった1950年頃よりみられる事からもうなずける。しかしこれに対する反論も多く、血管炎は steroid 非投与群にもみられる事実や、又 steroid は重症のRAに投与するのであるから多くのMRAが steroid と関連しているようにみえるのではないかとという点などがあげられている¹⁾⁸⁾¹⁰⁾。

D-ペニシラミンを症例1に用いた。D-ペニシラミンは、初めは、Wilson 氏病に対する銅の排泄促進剤として用いられたが、その後マクログロブリン解離作用がヒントとなりRAの治療に用いられるようになった。特徴としてRA反応の陰性化、血沈の改善が著明である点、

steroid 離脱の困難な例、他の方法で治療の困難な血管炎を合併する RA に対して効果があるといわれている。しかし胃腸障害、発熱、皮疹、腎障害などの副作用を認める。第1例のようにペニシラミンが著効し steroid 離脱ができた例も多いが、統計的には、まだ効果は確実でなく、作用機序も不明の点が多く、その適応、投与方法にもまだ検討を要する薬剤であり、今後注意深く使用していきたい¹¹⁾¹²⁾。

Steroid withdrawal syndrome と考えられる症状を症例1の経過中に経験している。すなわち長期 steroid を使用後中止した時に頭痛・食欲不振・悪心・全身倦怠・不安などが起こり死の転帰をとることもある。中止から死亡迄平均7日という報告もある。症例1は上記症状に加え、血圧低下もおこり、まだプレドニソロン2.5 mg 内服中であつたが、ストレスが誘因となって副腎皮質ホルモンが相対的不足のため発症したと考え、steroid を増量し改善をみている。症例2の入院時の状態も、やはりストレスにより誘発された withdrawal syndrome と考えたいが、入院前の正確な steroid 使用状態が不明のため、推定の域を出ない¹³⁾。

MRA のリハビリテーションを考えると、

その予後を推察しておくことは大切であり、血管炎を伴わない RA と異なった配慮が必要である。いわゆる“リウマチが生命を奪うことはない”“リウマチと共に仲よく生活する”という故児玉教授からよく聞いたリウマチに対する基本概念が変ってきて、治療のくみたて方も変わってこなければならないだろう。まず起こるであろう合併症に即座に対応せねばならない。又、全身状態が悪いので安静期間が長くなり、そのための障害も考えられる。長期入院は当然、経済的、社会的、家族的な損害を引き起こす¹⁴⁾¹⁵⁾。症例1ではペニシラミンが著効を示したが、その反面徐々に進行する手指変形は RA の変形そのものであり、MRA のうち血管病変が末梢に限られた型であつたと考えられる。症例2では関節の破壊変形は少なかったが、第1回目退院頃からみられはじめた腎症状が急に悪化し不幸な転帰をとつた経過を考えてみると、どんな治療もその経過をかえることはできなかったのではないかという考えさえ起こってくる。

MRA は字のごとく“悪性”の疾患であり、広い視野に立つ治療方針が必要なことを強調したい。

文 献

- 1) 塩川優一：悪性関節リウマチ，リウマチ，18：63—71，1978.
- 2) Bevans, M.: The systemic lesions of malignant rheumatoid arthritis. Amer. J. Med., 16：197—202, 1957.
- 3) 延永 正：悪性関節リウマチの研究，第1報，リウマチ，15：6—22，1975.
- 4) 延永 正：悪性関節リウマチに関する研究，第2報，リウマチ，16：355—364，1976.
- 5) 京極方久：悪性関節リウマチ，感染，炎症，免疫，5：63—69，1975.
- 6) 土肥信之：関節リウマチの装具，総合リハビリテーション，6：485—490，1978.
- 7) 藤井俊有：慢性関節リウマチにおける血管および腎病変の研究，リウマチ，16：345—353，1976.
- 8) 藤井俊有：慢性関節リウマチにおける生検腎15例における腎病変の研究，リウマチ，15：288—293，1975.
- 9) 須田 一：慢性関節リウマチの一部検例，一尿毒症にして死亡した症例一，リウマチ，14：249—255，1974.
- 10) Kemper, J. W.: The relationship of therapy with cortisone to the incidence of vascular lesions in rheumatoid arthritis. Annals of Internal Medicine, 46：831—851，1957.
- 11) 吉沢久嘉：慢性関節リウマチのD-ペニシラミン療法，リウマチ，17：180—187，1977.
- 12) 内田詔爾：D-ペニシラミン投与中に腎障害を呈したいわゆる悪性関節リウマチ，臨床整形外科，13：81—86，1978.

- 13) 松井宣夫: Withdrawal syndrome により死亡したと思われる悪性関節リウマチの1剖検例, リウマチ, 17:196—201, 1977.
- 14) Lowman, E. W.: The chronic rheumatoid arthritic; Psychosocial factors in rehabilitation. Arch. Phys. Med. Rehabil., 35, 643—647, 1954.
- 15) Lowman, E. W.: Total rehabilitation of the rheumatoid arthritic cripple. JAMA, 158:1335—1344, 1955.