

2) ムチランス型 RA の病態と対策

新潟県立瀬波病院リウマチセンター 整形外科

村澤 章・中園 清
高橋知香子・山崎 秀
青木 薫・塩谷 善雄

Clinical features and treatments of the mutilans type of rheumatoid arthritis

Akira MURASAWA, Kiyoshi NAKAZONO, Chikako TAKAHASHI
Hideshi YAMAZAKI, Kaoru AOKI and Yosio SHIOYA*Department of Orthopaedic Surgery, Rheumatic Center,
Niigata Prefectural Senami Hospital*

“Mutilans” has been known as the term to describe the pathology in which the fingers and toes show an “opera glass” appearance caused by severe destructive bone absorption. Other diseases but rheumatoid arthritis, such as PSS, tuberculosis and some neuropathic arthropathy, can also cause this condition and deformity. The type of rheumatoid arthritis showing mutilating changes is considered to be incurable because of ineffectiveness of anti-rheumatic drugs and progressive bone destruction.

The “mutilans” type of RA is defined here as the rheumatoid arthritis in which the radiological changes of GradeV by Larsen’s classification are seen in more than three finger or toe joints and more than two major joints.

Sixty nine cases which fulfilled this definition, 5.9% of all RA patients and 7.9% of all hospitalized RA patients, were reviewed. The disease process can be divided into three stages, early, intermediate and late. Characteristic radiological findings of each joint in the early stage were clarified by retrospective analysis of individual cases and the diagnostic criteria of the early stage were established.

If we could make the diagnosis at the early stage according to these criteria, we could suppress inflammatory process and progressive bone destruction of this disease by administration of immuno-modulator and immuno-suppressive agents from the beginning.

Surgical treatments could also be initiated early and progressive progressive bone atrophy and destruction would be controlled by arthrodesis of finger, wrist, ankle joints and total joint replacement of major joints using bone cement (PMMA).

Key words: rheumatoid arthritis, mutilans

慢性関節リウマチムチランス

Reprint requests to: Akira MURASAWA,
Department of Orthopaedic Surgery,
Rheumatic Center, Niigata Prefectural
Senami Hospital, Murakami City, 958,
JAPAN.

別刷請求先: 〒958 新潟県村上市瀬波温泉2-4-15
新潟県立瀬波病院リウマチセンター 整形外科

村澤 章

はじめに

歴史的には, mutilans は1913年 Marie と Leri¹⁾ が慢性関節リウマチ (RA) 患者の手指が opera glass 様に短縮した状態を, La main en lorgnette と報告したのが始まりといわれる. その後1935年 Stursberg²⁾ が polyarthritis mutilans という名称をつかい, さらに1954年 Mather³⁾ は Arthritis mutilans とのべ, 一般的な呼称となった.

Arthritis mutilans は手・足指の高度な骨吸収性破壊性関節炎を特徴とし, RA 以外でも, 乾癬性関節炎⁴⁾⁵⁾, 強直性脊椎炎⁶⁾, 強皮症⁷⁾, 混合性結合織病⁸⁾ などのリウマチ性疾患, 結核や骨髄炎などの感染症のほか, 神経障害性関節症や原因不明の multicentric reticulohistiocytosis⁹⁾ などの慢性持続性関節炎を来す疾患群に認められる.

Arthritis mutilans の定義はあいまいで, いまだ確立されていないが, 症候群と考えるのが妥当で, mutilans という1つの疾患群は否定的である. RA における arthritis mutilans も RA の亜型というより, RA に伴う関節変化ととらえるのが理解しやすい. 高槻¹⁰⁾ は, RA で高度な骨吸収性破壊が主として手・足指の MP および IP 関節にみられ, とくに手・足指では opera glass と呼ばれる特異な変形を示すものと定義した. 著者ら¹¹⁾ はさらに具体的に示すために, 関節X線像で Larsen 分類¹²⁾ の Grade V の変化が手・足指の MP, IP 関節に3関節以上存在し, さらにそのほかの大中諸関節に2関節以上認められるものと定義し, これを mutilans type RA と呼んだ.

Mutilans type RA は10年以上の RA 罹患を呈し, 臨床経過が進行性で, 種々の薬物療法に抵抗性で, いわゆる難治性 RA¹³⁾ の1つにあげられる. 外科的にも頸椎病変の進行や, 骨萎縮や骨破壊が高度なため人工関節手術後のゆるみの発生が高いことなど, その対応に苦慮することが多い. そのため mutilans type RA の骨破

壊の病態を早急に解明し, 本症の発生と進行を阻止する手段を見出すことが, 現在リウマチ治療の大きな課題の一つとなっている.

そこで今回定義によってえられた症例を対象として, 各々の症例の経過より, mutilans type RA の病期, 進行様式を推測し, 本症の早期診断の手掛かりとした. さらに薬物治療の現状や, 手術療法の問題点を浮き彫りにして, 今後の治療法について考察した.

I. Mutilans type RA の臨床

著者らの定義によって診断された mutilans type RA は69例で, その頻度は総 RA 患者1115名に対し5.9%, 総入院患者874名に対し7.9%であった. 性別では女性61例, 男性8例, 年齢は28才から76才平均56才, RA 罹患年数は5~39年平均20年, RA 発症後 mutilans 変化発生までの期間は4~27年平均12年であった. ARA class 分類では class 3 は41例, class 4 は28例であった.

Mutilans 変化発生10年前後の典型的症例36名の経年的各関節X線変化を分析した結果, 一定の関節破壊様式が推測された. さらに臨床経過を検討すると初期, 中期, 晩期の3病期に区分された. これらの病期の臨床と関節破壊様式は, 表1のようにまとまった. 初期は RA 発症平均10年頃より手・足指, 手関節に特徴的な吸収像をもって始まる. これ以前に通常の薬物療法抵抗性の高度な炎症が2~3年続くことが多い. 次の中期の2~3年は骨吸収変化とともに, 高度な骨萎縮を合併する. とくに肘, 肩, 膝関節に吸収性骨破壊の拡大と, 合わせて頸椎病変も進行することが多い. Mutilans 発生5~6年で炎症はかなり鎮静化され, 晩期に入ると各関節の破壊は完成する. ADL 障害改善のため人工関節手術や関節固定術を必要とする場合もある. この時期は RA 活動性が消失し, 一見 burn out したように思えるが, 頸椎や股関節病変は潜行性に進行し, 一層高度な ADL 障害が加味される. なお各病期の例数は初期16例 (23

表1 ムチランス型 RA の病期

病 期	臨 床	関節破壊	経 過	例 数
初 期	RA 活動性高い 薬物療法抵抗性	手・足指 MP・IP 手関節	0~2年	16例 (23%)
中 期	高度骨萎縮合併 人工関節手術等	肘・肩 膝・頸椎 (上位)	3~5年	17例 (25%)
晩 期	RA 活動性消失 ADL 高度障害	頸椎 (下位) 股	6年~	36例 (52%)

％), 中期17例 (25%), 晩期36例 (52%) であった。

X線像より mutilans type RA の初期診断の手掛かりを求めるために, 関節破壊様式と病期, さらに各関節の特徴的初期所見を組み合わせ参考にした (表 2)。各関節のX線の初期変化は mutilans 変化発生10年前後の典型例の retrospective study によって推測された。手指では MP・IP 関節に骨吸収とともに脱臼, くい込み (pencil in cap) が特徴的であった (図 1)。手関節

表 2 ムチランス初期診断のてがかり
(X線像より)

1. ムチランスの関節破壊様式
2. 各関節の初期特徴的所見
指 : 吸収-脱臼 吸収-くい込み
手関節 : 橈骨端V型吸収 手根骨縮小
肘関節 : 尺骨肘頭舟底変形
膝関節 : 脛骨辺縁ビラン
肩関節 : 骨頭吸収と上方脱臼



図 1 手指 (PIP) mutilans 初期変化
上段 : 1981, 中段 : 1984, 下段 : 1990 年

は手根骨近位吸収 (図 2), 肘関節では肘頭舟底変形, 膝関節では脛骨プラトー辺縁ビラン, 肩関節では骨頭吸収と上方脱臼などである。

つぎに各関節の破壊頻度 (図 3) については, 手指および頸椎に 100 %認められ, ついで手関節の61%, 肘関節の59%, 肩関節37%, 股関節34%の順となり, 膝関節と足関節はともに20%台であった。特に足指は38%で手指に比べて少なかった。

内科的合併症は, RA の薬物治療中に副作用として出現する腎炎, 胃・十二指腸潰瘍以外, RA 固有と思われる肺線維症, 全身性アミロイド症, シェーグレン症候群, 悪性関節リウマチ (MRA) などについてその発生病数を表 3 に示した。Mutilans type RA の骨変化は顕著であるが, 内臓器の異常はきわだって高いといえない。

II. Mutilans type RA の治療

薬物治療 (表 4) は5年前の調査で, ステロイド剤71%, 抗リウマチ剤のうち免疫調整剤の GST (注射金剤), AF (経口金剤) は23%, D-PC (メタルカプターゼ®), BCL (リマチル®) は52%, 免疫抑制剤の AZ (イムラ

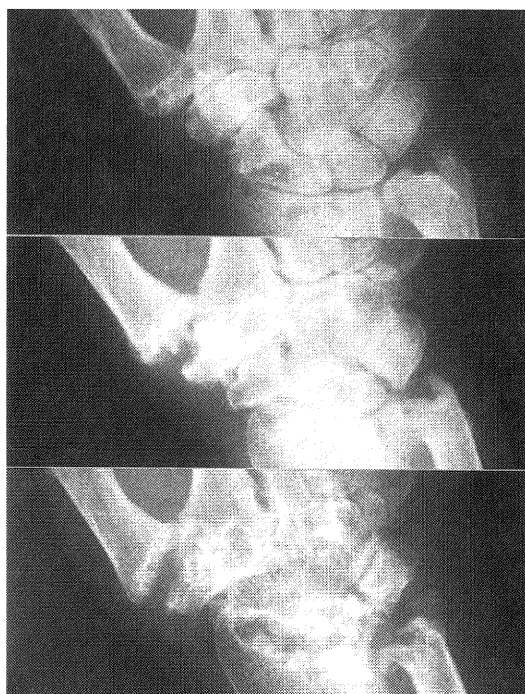


図 2 手関節 mutilans 初期変化
上段 : 1986, 中段 : 1988, 下段 : 1990 年

ン®), CY (エンドキサン®) は各々2%であったのに対し, 今回の調査では, ステロイド剤84%, 金剤11%, D-PC と BCL 72%, AZ 4%, CY 8%, 新たに MTX (メトトレキサート®) 6%と, D-PC, BCL が一層増加し, さらに MTX, CY などの免疫抑制剤の使用が目立つ. とくに現在の初期例では MTX の頻度が際立っている. これらの薬剤によって約75%の症例で RA 炎症がコントロールされるようになったが, X線変化は全例に進行していた.

症例1 (図4) は52歳, 女性. 昭和41年 RA 発症し, 金療法と漢方薬の投与を受けていた. RA 発症15年後より RA 活動性高まり, 次第に手指の mutilans 変化が出現した. 平成2年より D-PC を使用したところ炎症は鎮静化されたが, 膝, 股関節 (図5) の骨破壊は進行した. しかしX線上骨硬化像が出現し, 疼痛は軽快した. この間骨吸収され opera glass 変形を呈した手指は関節固定術 (図6) にて機能を回復している.

症例2 (図7) は56歳, 女性. 昭和57年 RA 発症し, 5年後両膝関節の骨破壊と手指の mutilans 変化が出現し, 昭和62年4月, 当センターに紹介され, 7月両人工膝関節置換術をうけた. 薬物治療は引き続きプレドニン (PSL) と D-PC を継続するも, 炎症の鎮静化がえられないため, 11月より MTX 週 7.5mg の少量間歇投与を行ったところ著明な炎症の改善をみた. しかし骨

破壊はまったく抑制されず, 手指, 手関節 (図8), 股関節 (図9) で mutilans 変化は進行していた. ただ興味あるのはこれだけの骨吸収, 破壊を来しても痛みは少なく, 新たな人工関節などの手術を要していない点である.

手術療法では, まず各関節の手術頻度は表5のように, 滑膜切除術はほとんどなく, 関節固定術が頸椎, 手関節, 手指, 足関節, 足指を中心に行われ, 肘, 股, 膝関節は人工関節置換術が主体になっている. 人工関節手術の合併症 (表6) の中で, とくにゆるみの発生は221関節中42関節 (19.0%) と高率にみられた. 一方感染の発生率が1%以下で非常に低いのは単なる偶然なのか

表3 ムチラン型 RA に伴う内科的合併症

肺線維症	12例 (1)
腎 炎	8例 (1)
胃・十二指腸潰瘍	11例 (0)
全身性アミロイド症	6例 (3)
シェーグレン症候群	10例 (0)
MRA	2例 (0)

() は死亡例

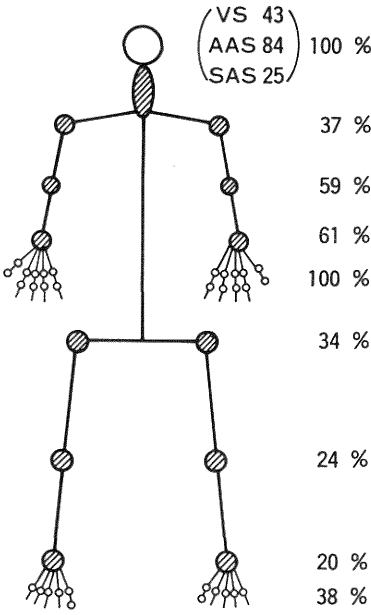


図3 各関節の破壊頻度
Larsen 分類Ⅴ以上

表4 ムチラン型 RA の薬物療法

	5年前 (44例)	現在 (69例)	初期例 (16例)
ステロイド剤	71%	84%	69%
抗リウマチ剤			
GST, AF	23	11	12
D-PC, BCL	52	72	62
MTX	0	6	19
A Z	2	4	0
C Y	2	8	0

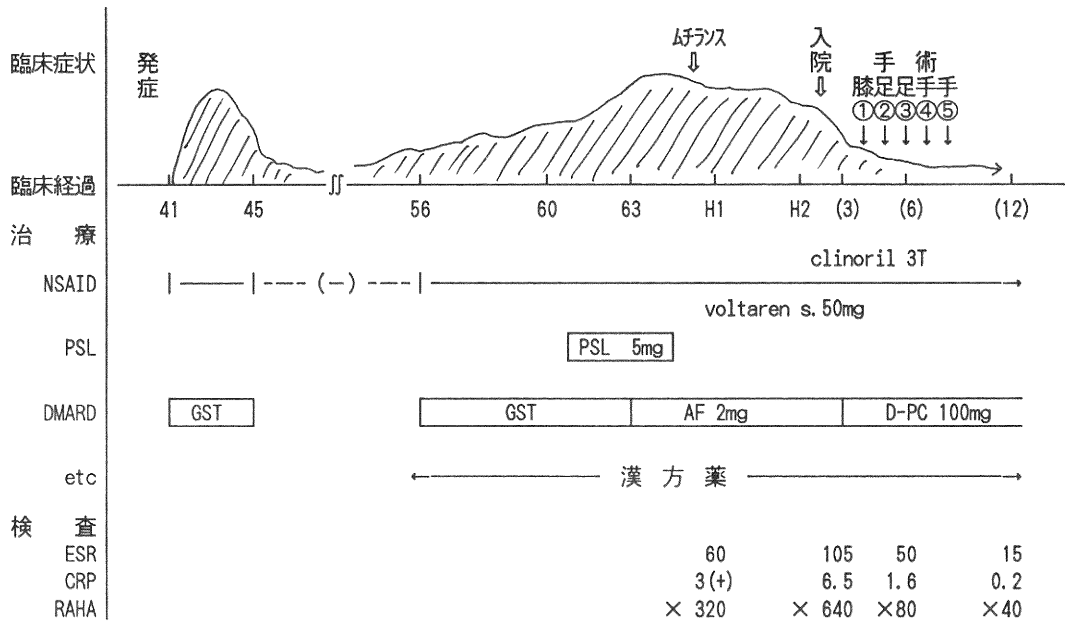


図 4 症例 1 柳 ○サ○ 52才 C.IV.3 (Mutilans type 中期)

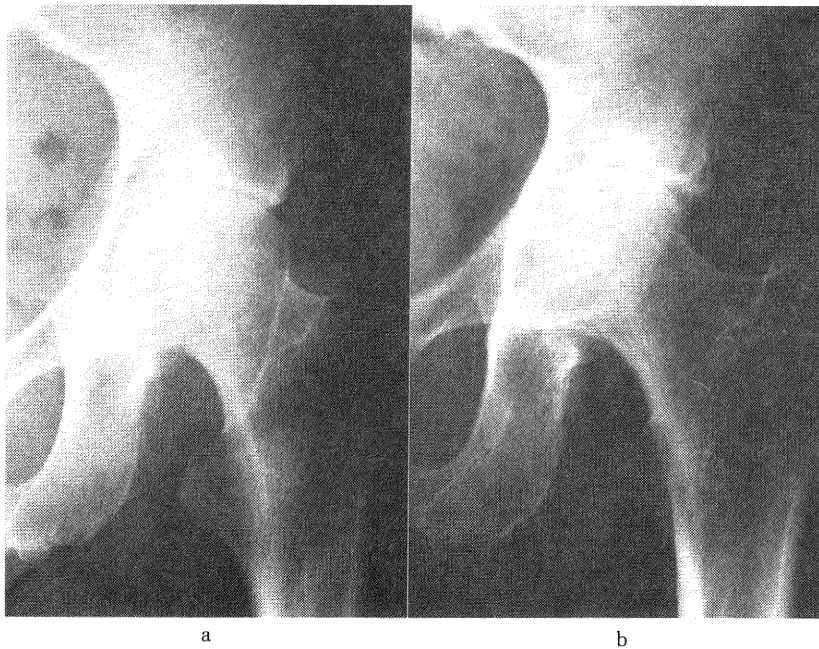


図 5 症 例 1

a : 1990 年 3 月 b : 1990 年 11 月

D-PC でコントロールされるも、股関節の骨破壊は進行

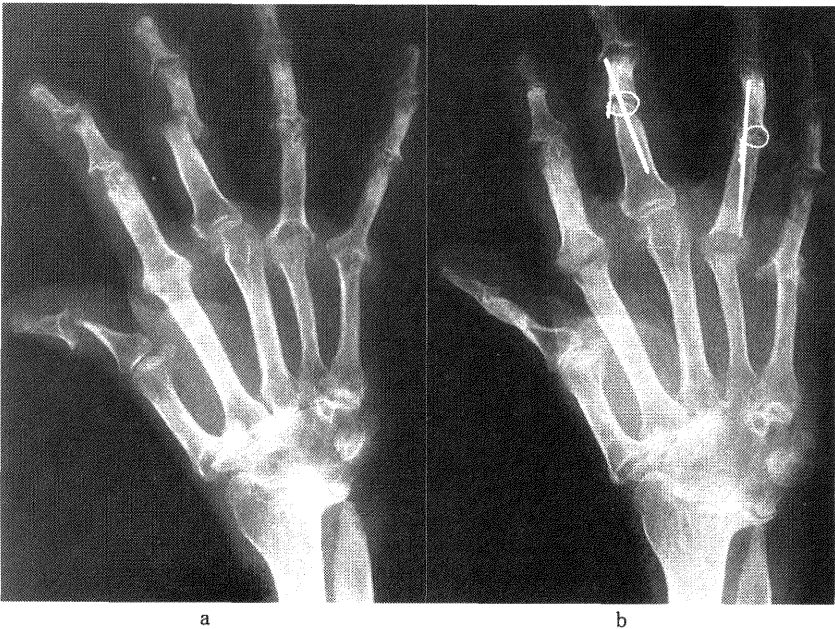


図 6 症 例 1
a : 1990 年 3 月 b : 1990 年 11 月
手指 I (IP), III IV (PIP) 関節固定術

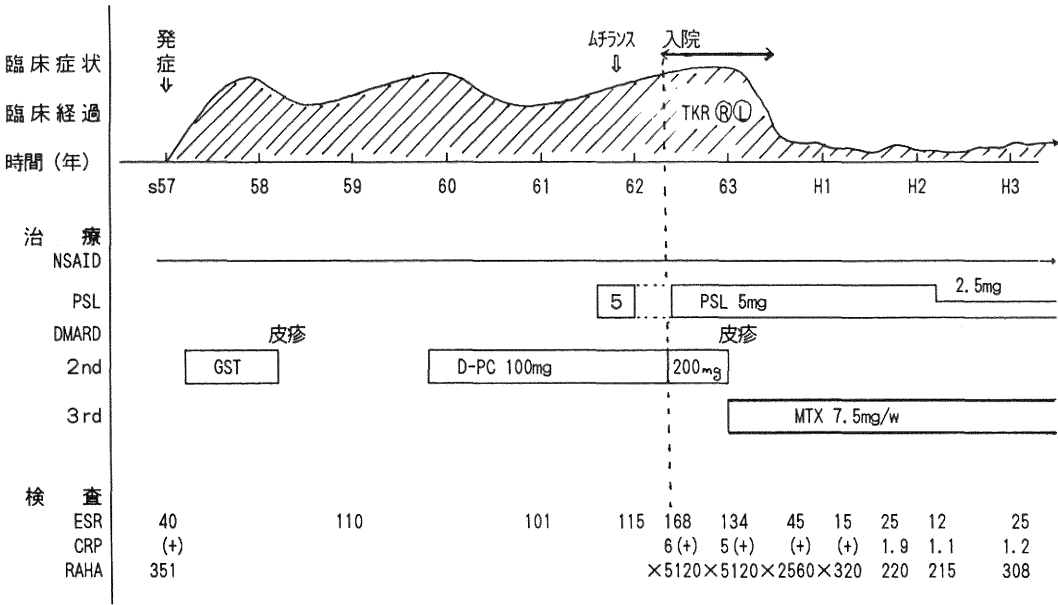


図 7 症例 2 田○菊○ 56才 C.IV.3 (Mutilans type 初期)

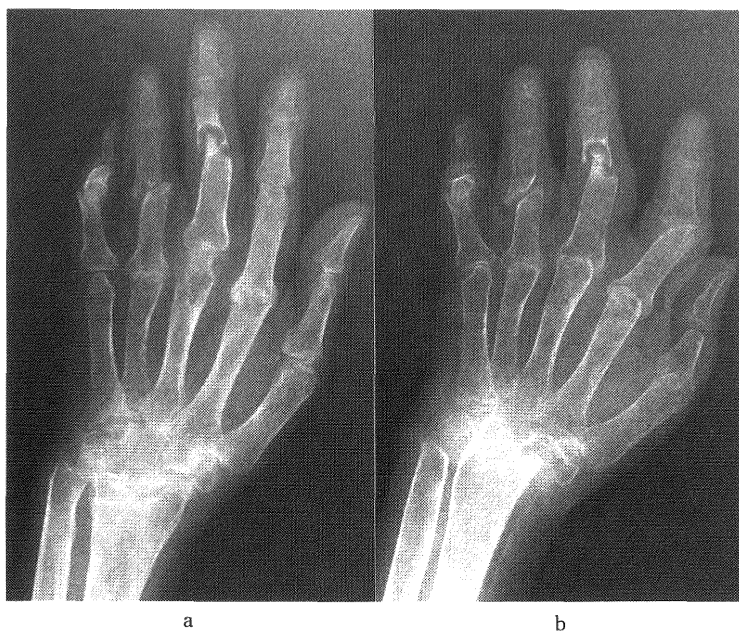


図 8 症 例 2

a: 1987 年 b: 1990 年

MTX 著効するも手指の mutilans 変化進行

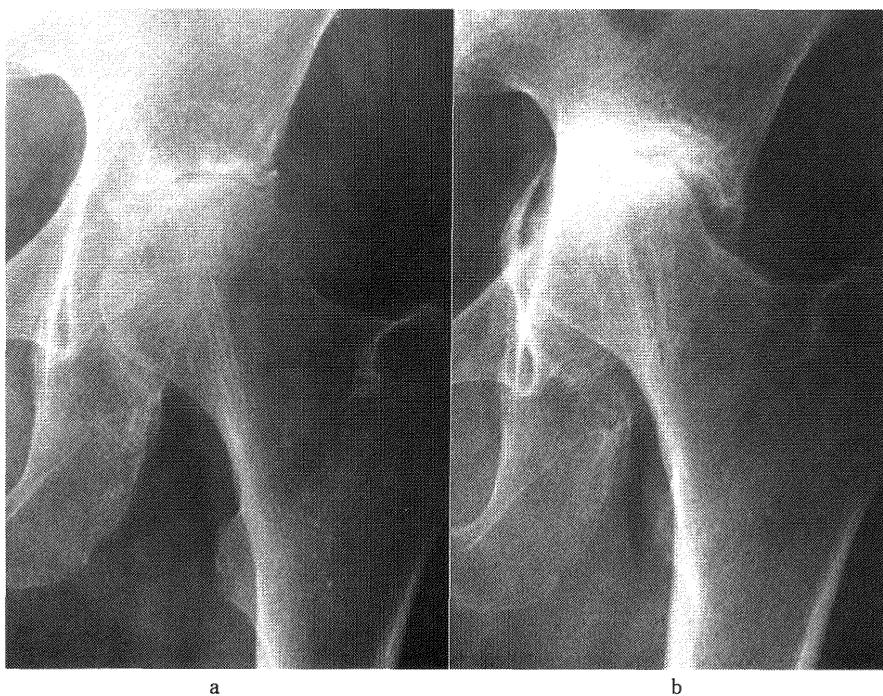


図 9 症 例 2

a: 1987 年 b: 1990 年

手指と同様股関節の破壊も進行

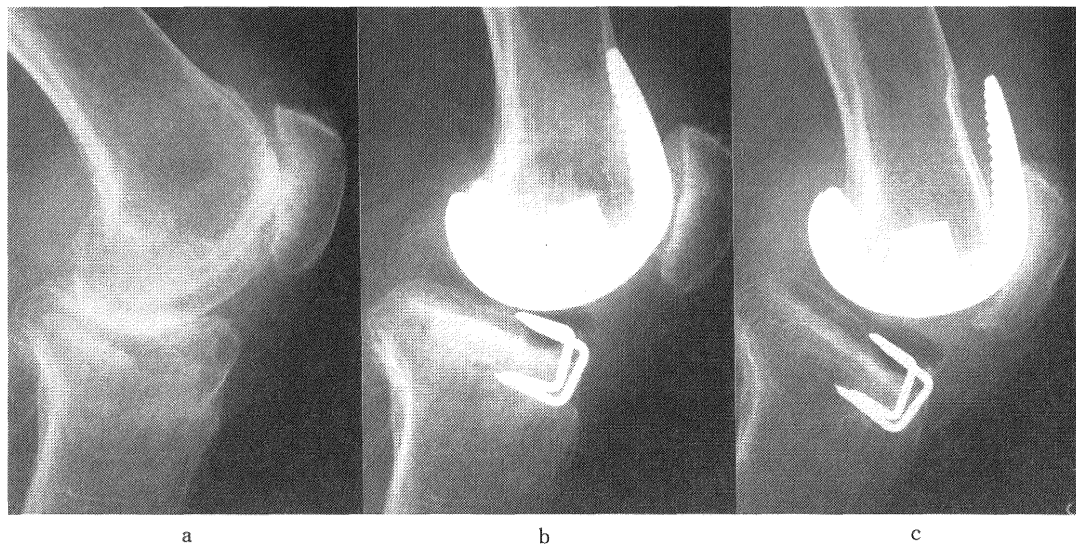


図 10 症例3 Cementless TKR (Mark II) のゆるみ例

- a: 術前, 高度な骨萎縮と脛骨の骨吸収を認める
 b: 術直後, 脛骨側に骨移植を行い両コンポーネントを強固に固定
 c: 術後4年, 大腿遠位端の骨吸収によるゆるみ進行

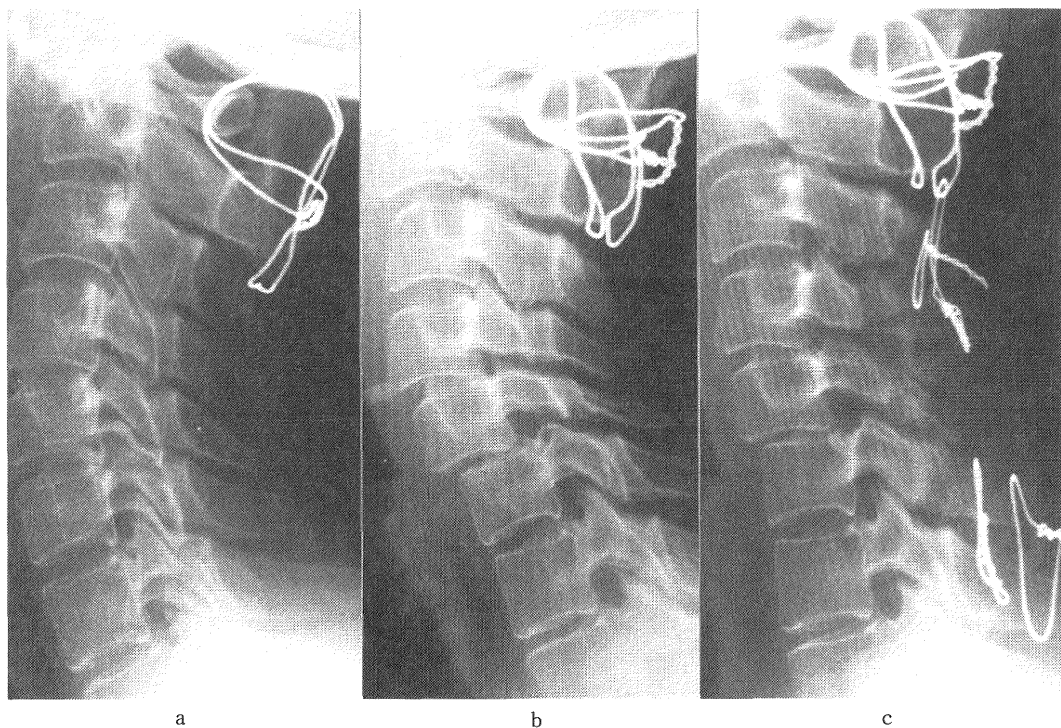


図 11 症例4 SAS 進行例

- a: C1/2 後方固定後
 b: 術後4年, C_{4/5}, C_{5/6} のSAS 進行
 c: C₃~C₇ の後方固定を追加

表 5 各関節の手術頻度

関節部位	滑膜切除	固定術	人工関節
頸 椎	0	14	0
上 肩	0	0	0
肘	2	0	9
手 手	1	5	1
指	1	28	21
下 股	0	0	54
膝	3	0	100
足	3	3	9
指	0	10	27
計	10	46	221

表 6 各関節における人工関節の合併症

関節部位	関節数	感 染	ゆるみ	再手術
肩 (TSR)	0	0	0	0
肘 (TER)	9	0	7	0
手 (TWR)	1	1	0	1
股 (THR)	54	0	12	0
膝 (TKR)	100	0	12	8
足 (TAR)	9	0	5	1
手指 (Swanson)	21	0	6	0
足指 (Swanson)	27	1	0	1
計	221	2	42	11

表 7 頸椎手術と合併症

手術法	例数	ゆるみ	SAS 進行	再手術
後頭／軸椎固定	5	0	1	1
環／軸椎固定	6	2	2	1
下位頸椎後方固定	2	0	0	0
下位頸椎前方固定	1	1	0	0
計	14	3	3	2

不明である。

症例 3 (図 10) は 65 才，女性。セメントレス人工膝関節のゆるみ例である。術前高度な骨萎縮と脛骨の骨吸収を認めた。術中脛骨側に骨移植を行うことなどにより Mark II 人工膝関節コンポーネントを強固に挿入し固定できた。しかし 3 年半後大腿骨後顆部の骨吸収とともに大腿コンポーネントのゆるみが進行した。

頸椎病変の進行は予後を左右するため，詳細に検討してみた¹⁴⁾。頸椎病変の罹患部位は，上位頸椎では軸椎垂直亜脱臼 (VS) 43%，環軸椎前方亜脱臼 (AAS) 84%，下位頸椎では椎体亜脱臼 (SAS) 25%であった。これらに対し各種固定術が行われた (表 7) が，上位頸椎固定後 3 例に SAS が進行し，再手術が行われている。

症例 4 (図 11) 37 才，女性。後頭軸椎後方固定後 1 年で第 4/5, 5/6 椎体亜脱臼が進行し，新たに第 3～第 7 頸椎後方固定を追加した。

III. 考 察

1. Mutilans type RA の早期診断

Mutilans という呼称は最初に述べたように，骨吸収が進行し，関節は opera glass 様に短縮変形した状態をいい，その初期状態は明確でない，しかし RA 治療上このようなできあがった姿の病態をとらえて，従来のような対策を練っても手遅れである。Mutilans type RA がどのような時期に，どのような状態で始まるのか早期診断が可能になるなら，全身関節への骨吸収が拡大する前に対応できるのではないかと推測された。

そこで mutilans 変形を来した典型例を retrospective に調査し，病期と各関節の X 線像の初期変化を検討した。病期は初期，中期，晩期の 3 期に区分でき，表 1 に示した。一方，各関節の経年的 X 線変化より各関節の mutilans 初期変化が推測された。その特徴的变化は表 2 に示した。

これらの病期と各関節の X 線初期変化を組み合わせることにより，mutilans type RA の初期診断の手掛かりとなったが確定的診断に至るためには多少時間を要した。さらに X 線診断以外に，血液，滑膜，骨髓のレベルでの初期マーカーが解明できれば，初期診断は一層確立されたものになるであろう。越智¹⁵⁾らは血清中の C_{1q} 蛋白の高値や，骨髓中の異常な細胞について検索を進めているがまだ定説となっていない。

2. Mutilans type RA の治療

Mutilans type RA の自然経過をみると，mutilans 変形が発生する以前，ある一定期間高度な炎症が続き，一旦 mutilans 様破壊が始まるとほとんどの薬剤が無効となる。5～6 年で炎症は自然鎮静するが，骨破壊は完成してしまう。しかし mutilans 変化を早期に予測し，初期より強力な薬物療法を用いて炎症を抑制できたら mutilans 変化の進行をくい止められるかもしれない。この仮説に基づいて，最近免疫調整剤のみに頼るのではなく，ステロイド剤に MTX や CY を併用した免疫抑制剤治療を積極的に用いてきた。その結果初期の mutilans 症例では約 75% に RA 炎症をコントロールできるまでに至ったが，X 線の進行は抑制できなかった。X 線診断される以前にさらに強力な薬物療法が必要なのかもしれない。そのような仮説を実証するためには，さらに早期の初期診断を確立し，多施設での control study

を行い、正しい評価をえる必要がある。

手術療法については、mutilans 症例は急速で高度な骨吸収を特徴とするため、従来の滑膜切除術は無効である。一方、人工関節手術にあたっては術前不安定性関節であることが多く、さらに高度な骨萎縮を合併していることも重なって、コンポーネントのゆるみの発生が高頻度であり、術中行った移植骨片の再吸収を来すなど問題が多い。従って手術タイミングは mutilans と診断されたら、骨吸収や骨萎縮が高度になって骨移植を必要とする前に決定すべきである。また人工関節置換術は骨セメント使用タイプが現時点では本症に優れている。指 IP 関節、手関節、足関節では人工関節より関節固定術のほうが有利である。肩・肘関節では固定術は好ましくなく、また人工関節の成績は不安定のため、現在適切な手術法は見出せない。

頸椎病変の進行は上位頸椎ばかりでなく、徐々にであるが下位頸椎にも広範囲に拡大し、その対応に苦慮する。とくに上位頸椎では環軸椎前方亜脱臼 (AAS) ばかりでなく環軸椎々間関節の破壊により高度な環軸椎垂直脱臼 (VS) を来し、生命予後にも影響する。下位頸椎の椎体亜脱臼 (SAS) は上位頸椎固定術後とか VS が完成した後進行することが多く、再手術を必要とする。従って mutilans 症例の頸椎手術は上位頸椎ばかりでなく、同時に下位頸椎に対しても配慮されなければならない。最近導入された Luque SSI⁽⁶⁾ などの instrumentation surgery は、上位頸椎 (後頭骨も含む) 固定とともに、下位頸椎固定も同時に行え期待されている。

ま と め

1. Mutilans type RA を、RA で X 線学的に Larsen 分類の Grade V 変化が、手・足指 MP, IP 関節に 3 関節以上および全身の大・中関節に 2 関節以上認められたものと定義した。

2. この定義によって、69 例の mutilans type RA が診断され、その頻度は総 RA 患者中 5.9%、総入院患者中 7.9% であった。

3. 典型的 36 例の retrospective study により病期を初期、中期、晩期の 3 期に区分し、さらに各関節の初期の特徴的な X 線変化を見出した。

4. 病期と各関節の初期変化により、本症の初期診断法を提唱した。

5. 早期診断によって、初期から免疫調整剤および免疫抑制剤を駆使して、強力な薬物療法を試みた結果、75% の症例に有効であったが、関節破壊の進行性について

は無効であった。

6. 手術療法は高度な骨萎縮・骨吸収に対応できる方法を取り、手指 IP, 手関節、足関節では固定術、股・膝関節では骨セメント使用人工関節が推奨された。

7. 今後 X 線診断以外に、さらに早期診断が可能な初期マーカーを解明し、統一された初期診断に基づき、薬物療法や手術療法の正しい評価を得るための多施設間での検討が待たれる。

参 考 文 献

- 1) Marie, P. and Leri, A.: Une variete rare de rheumatisme chronique: La Main en Lorgnette. Bull. Soc. Med. Hosp. paris., **36**: 104~107, 1913.
- 2) Stursberg, H.: Uber verstummelnde. Gelenkentzündung. Dtsch. Med. Wochenschr., **6**: 5~7, 1935.
- 3) Mather, H.G.: Unusual rheumatoid arthritis (arthritis mutilans). Proc. R. Soc. Med., **47**: 457~459, 1954.
- 4) Clarke, O.: Arthritis mutilans associated with psoriasis. Lancet, **11**: 249~251, 1950.
- 5) Mahowald, M.L. and Parrish, R.M.: Severe osteolytic arthritis mutilans in pustular psoriasis. Arch. Dermatol., **118**: 434~437, 1982.
- 6) Wilkinson, M. and Bywaters, E.G.L.: Clinical features and course of ankylosing spondylitis. Ann. Rheum. Dis., **17**: 209, 1958.
- 7) Rabinowitz, J.G., Twersky, J. and Guttadauria, M.: Similar bone manifestations of scleroderma and rheumatoid arthritis. Radiology, **121**: 35~44, 1974.
- 8) Alarcon-Segovia, D. and Uribe-Uribe, O.: Mutilans-like arthropathy in mixed connective tissue disease. Arthritis Rheum, **22**: 1013~1018, 1979.
- 9) Gold, R.H., Metzger, A.L. and Mirra, J.M.: Multicentric reticulohistiocytosis (lipoid dermatoarthritis): an erosive polyarthritis with distinctive clinical, roentgenographic and pathologic features. Am. J. Roentgenol., **124**: 610~624, 1975.
- 10) 高槻先歩: Mutilating changes をきたした慢性関節リウマチの 2 例. 臨整外, **11**: 973~979, 1976.
- 11) 村澤 章, 中園 清, 高橋知智子, 石川 肇, 村岡

幹夫： Mutilans RA に対する手術療法の問題点。
新整研誌, 5: 3~8, 1989.

- 12) **Larsen, A., Dale, K. and Eak, M.:** Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. Acta Radiol. Diagnosis, 18: 481~491, 1977.
- 13) 村澤 章, 中園 清, 村岡幹夫, 高橋知智子, 石川 肇: 難治性 RA の諸問題, 新整研誌, 5: 190~196, 1989.
- 14) 中園 清, 村澤 章, 高橋知智子, 石川 肇, 吉田 桂, 羽生忠正: RA 頸椎病変に対する手術療法—ムチランス型 RA について—. 日関外誌, 8: 511~

516, 1989.

- 15) 越智隆弘: 重症慢性関節リウマチの病態. リウマチ, 30: 287~300, 1990.
- 16) 伊藤達夫, 辻 陽雄, 加藤義治: Luque SSI. 整形外科 MOOK. 60: 252~261, 1990.

司会 村澤先生, ありがとうございました. 非常に難しいムチランス型の RA について, 早期診断から治療までをお話頂きました. ディスカッションは後からにして, 次に, 「慢性関節リウマチと骨代謝」という事で, 谷澤先生, お願いします.

3) 慢性関節リウマチと骨代謝

新潟大学医学部整形外科

谷 澤 龍 彦

司会 谷澤先生, ありがとうございました. 全身性の osteoporosis, 或は local の osteoporosis, 血液性の hematopoietics cell も関連があるのではないかとお

話を頂きました. では次に, 第4席. 「慢性関節リウマチの関節外症状と免疫異常」, 中野先生, お願いします.