

ムチランス型リウマチの発症機序

首藤 敏秀 福岡県済生会八幡総合病院 整形外科

(2008年、第9回博多リウマチセミナー)

ムチランス型リウマチとは

■ Arthritis mutilans

(ムチランス型関節炎)

■ Mutilate ≒ cut

- ・手足を切断する
- ・身体を不具にする

ムチランス型リウマチの臨床的特徴

- 急速に骨吸収が進行し、高度な関節破壊に至る
- 高度の関節周囲骨萎縮、骨粗鬆症
- 手指のオペラグラス変形
- 手・手指以外の関節にも急速な破壊を伴いやすい
- 進行性の頸椎病変を伴いやすい

ムチランス型リウマチの定義：未だ一定した定義はない。

歴史的には¹⁾

- 1913年 MarieとLeriがRA患者の手指がopera glass様に短縮した状態を“la main en lorgnette”と報告したのがはじまり。
- 1935年 Strusbergがpolyarthritis mutilansという名称を用いた。
- 1954年 Matherらが“arthritis mutilans”という名称を用いた。
 - ・36歳女性RA患者の報告
 - ・PIPをはじめ多関節にCharcot joint（神経病性関節症）様の変化を呈するが、神経学的異常なし
 - ・手指にはoperaglass hand（“la main en lorgnette”）と形容される変化
 - ・Unusual rheumatoid arthritis（arthritis mutilans）として報告
 - ・以降“ムチランス型関節炎”（arthritis mutilans）の呼称が一般的に
- 1976年 Nalebuffら
 - ・opera glass handを呈する13名のRAの手指X線を検討
 - ・特徴的所見としてMP関節における“tapering”と“egg-cupping”
 - ・吸収性の関節破壊の結果生じた変形がopera glass hand
 - ・arthritis mutilansは、吸収性の関節破壊が全身に及ぶ病態と捉えた
 - ・これ以降、“pencil in cup”変形が特徴的なX線像とされた

■ 1977年 Larsen の grade 分類²⁾

- 各関節の破壊の程度を grade：0～Vに分類
- Grade V：mutilating abnormality
- 「関節構造の消失と荷重関節面における著しい変形」
- ムチランス型関節炎を定義づけたり、その特徴を述べたものではない

RA 以外にもムチランス型関節炎は認められる

- 若年性関節リウマチ
- 乾癬性関節炎
- 強直性脊椎炎
- 多中心性細網組織球症
- 特発性骨溶解症

本邦における報告（ムチランス型リウマチの定義に関し）

- 1968年 松本
- 1976年 高槻

「ムチランス型関節炎とは、リウマチ性疾患を基礎疾患とし手足の MP および PIP 関節を中心に、まれに全身の諸関節の高度の骨関節破壊をきたし、手指、足趾に“la main en lorgnette”と表現される特異な変形をきたす疾患」と定義している。

- 1988年 越智

「RA罹病期間10年の経過で評価対象の全身68関節のうち50関節以上が、Steinblocker stage II以上の骨びらんを生じたもの」をムチランス型病型 (the subset with Mutilating disease=MUD) と定義し、the subset with least erosive disease (LES) や the subset with more erosive disease (MES) と区別している³⁾。

- 1989年 奥
- 1990年 四宮
- 1996年 村澤

「X線像でLarsen 分類で grade V の変化が手指、足趾の MCP/MTP、あるいは IP 関節に3関節以上存在し、さらにそれ以外の中・大関節に2関節以上認められるものをムチランス型 RA とする」という定義を提唱している⁴⁾。

ムチランス型リウマチの疫学的特徴（1980～90年代の報告より^{5,6)}）

- RA 全体の2～6%
- 女性が多い（1：8～12）
- RA の発症年齢が若い（34～43歳）
- 10年以上の長期経過（10～21年）でムチランス型へ
- 血沈／CRP が高い傾向
- RF 陽性例、高値例が多い傾向

ムチランス型リウマチの疫学(本邦)に関する報告⁶⁾

	越智ら	奥ら	石川ら	四宮ら	村澤ら	松田ら
	1988	1989	1989	1990	1997	1999
症例数	47例	26例	13例	25例	69例	58例
男:女比	—	3:23	1:12	0:25	8:61例	7:51
調査対象に占める割合	19.6%	13%	1.1%	6.25%	5.9%	3.0%
平均発症年齢	—	43歳	33.8歳	43歳	44歳	38.7歳
平均罹病期間	10~15年	16.3年	14.6年	15.4年	12年	21年
血沈(mm/時)	—	85.1	77.2	88	62.8	—
CRP(mg/dl)	強陽性の持続	—	3.4	—	3.3	—
RF(陽性率)	強陽性の持続	92.3	100%	100%	217.5	—
調査対象とデザイン	MUD型	局所/全身型	局所型ムチランス	晩期RAと比較	全身性破壊	RAの実態調査

ムチランス型リウマチの早期診断のポイント⁴⁾

- 薬物療法に抵抗する
- 高度の疾患活動性
- 手指、足趾、手関節の靭帯の緩み
- 高度の関節周囲骨萎縮
- 関節辺縁の高度の骨吸収

ムチランス型リウマチの病理組織学的特徴

- 骨端部や骨幹端の大部分が消失
- 骨髄や軟部組織の脂肪変性
- 皮下組織の hyperemia
- 高度骨萎縮、骨梁はほとんどなく、海綿骨はほぼ消失し、脂肪髄が占拠
- 骨皮質も高度に萎縮し紙の殻様

最近の報告^{7,8)}

- 骨破壊部に破骨細胞、骨芽細胞数が2~3倍多い(Larsen III、VI例に比し)
 - MMP-9 mRNA 陽性細胞の発現頻度、強度ともに高い
- ⇒著明な骨溶解の病態に破骨細胞、骨芽細胞の異常な活性化が関与か(?)

ムチランス型リウマチの発症メカニズムに関する最近の基礎的知見

■ 靭帯の弛緩に関して、十字靭帯温存型TKA術後の関節不安定性を検討した報告(OA 33膝、RA 33膝)

- ・後方動揺性(+)は、OA 12% < RA 41% (p=0.039)
 - ・後方動揺性(+)のRAは、全例ムチランス
 - ・後方動揺性(-)のRAのうち、ムチランスは14例中5膝(36%) (p = 0.0015)
- ⇒ムチランスRAでは後方動揺性(関節不安定性)が強い⁹⁾

■ ムチランス型リウマチの骨髄中のサイトカインに関して¹⁰⁾

- RAの骨髄にはIL-2、IL-6、GM-CSFがOAに比し増加
- ムチランス型RAでは、骨髄中IL-2が他のタイプのRAに比し有意に増加しており、検出される頻度が有意に高い。
- IL-1、IL-3、IL-6、GM-CSFレベルには有意な相関なし。
⇒ムチランス型リウマチの骨髄中にはIL-2が増加している

■ オステオポンチンOsteopontin (OPN) に関して

- OPNは破骨細胞の骨吸収に重要^{11,12)}
- ムチランスRAの関節液中には健常人血清の10～100倍の濃度のOPNが存在¹³⁾
- RA滑膜(パンス)の先端にOPNが発現¹⁴⁾
- ムチランスRA患者の骨髄のTリンパ球と単球がOPNを産生(非ムチランスRAやOAでは見られない)
⇒OPNがムチランス型リウマチの関節破壊に関与している可能性あり

■ ムチランス型関節炎における神経免疫学的機序の役割に関して

- 両手ほぼ対照性にムチランス変形を来したのにもかかわらず、外傷で以前に神経が切断されていた左第4指は侵されなかった乾癬性関節炎患者の報告¹⁵⁾
 - ・動物モデル(カラゲニン誘発関節炎)
知覚神経を切断(運動神経は温存)し、関節炎を誘発したところ神経切断された下肢の、関節炎は抑制された
⇒ムチランス型を含む関節炎と骨関節破壊において何らかの神経免疫学的機序が重要な役割をしている可能性がある

■ ムチランス型リウマチの骨髄において破骨細胞分化が亢進している可能性¹⁶⁻¹⁸⁾

- ムチランス型リウマチ(MUD)の骨髄中にはCD14陽性、CD15陽性細胞が認められる
- CD14陽性細胞をナース細胞と共存培養すると、TRAP陽性の破骨細胞に分化していく
- TRAP陽性の破骨細胞に分化していくCD14陽性細胞はRAの関節液中にも存在する
- ナース細胞は、M-CSFを産生することにより破骨細胞前駆細胞の生存を支持している

■ ムチランス様変形を来す特発性骨溶解症

- ・MMP-2の遺伝子異常^{19,20)}

ムチランス型関節炎の発症機序(仮説)

- 高い疾患活動性の持続→破骨細胞の著明な活性化
TNF- α などの炎症性サイトカインの関与?
- 高度の関節周囲骨萎縮、全身性骨粗鬆症
TNF- α などの骨吸収性サイトカイン、MMPs、カテプシンなどの細胞外基質分解酵素の関与?
- 女性が多い、34～43歳発症、発症後10～21年でムチランス型は移行
恐らく多くの女性患者がこの期間に経験する閉経(エストロゲン低下)による破骨細胞活性化の影響を受けている可能性があるかもしれない?
- 関節周囲靭帯弛緩
靭帯を構成する細胞外基質の変性、分解に関与するTNF- α その他のサイトカイン/ホルモンの関与?

ムチランス型リウマチの発症機序とその対策に関する speculation^{21,22)}

- 多剤抵抗性の高度疾患活動性が持続する（特に閉経後の女性）RAで、関節周囲の高度の骨萎縮、関節不安定性（靭帯弛緩）を呈する場合は、ムチランス型への進展のリスクがある



- 生物学的製剤（抗TNF- α 療法等）、ビスフォスフォネートによる破骨細胞性骨吸収の制御を考慮
- 関節安定性補助のために早めの手術（人工関節、固定術）を考慮。生物学的製剤の併用下で装具療法が有効か否かは今後の課題か。

【文献】

- 1) 石川 齊ら、ムチランス型関節炎の定義と分類. 関節外科, 2001, 20 (9) : 1092-98.
- 2) Larsen A et al, Radiographic evaluation of rheumatoid arthritis and related conditions by standard reference films. Acta Radiol Diagnosis, 1977, 18 : 481-491.
- 3) Ochi T et al, Natural course of joint destruction and fluctuation of serum C1q levels in patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1988, 31 (1) : 37-43.
- 4) 村澤 章ら、ムチランス型RAの早期診断と治療、中部リウマチ1997, 28 : 8-14.
- 5) Yoshida M et al, Prevalence of mutilans-like hand deformities in patients with seropositive rheumatoid arthritis. A prospective 20-year study., Scand J Rheumatol. 1999 ; 28 (1) : 38-40.
- 6) 佐浦 隆一ら、ムチランス型関節炎の臨床的特徴. 関節外科2001, 20 (9) : 1120-30.
- 7) 伊藤 吉賢ら、関節リウマチの成因と病態生理, 日本臨床, 2005, 63 : 96-99.
- 8) 宇月 美和ら、関節リウマチにおける軟骨・骨破壊の病理学的特徴、Clinical Calcium, 2007, 17 (4) : 474-483.
- 9) 日関外誌 XXI, (2), 163-167, 2002.
- 10) Kuroda T, et al, Interleukin-2 levels are elevated in the bone marrow serum of patients with mutilans-type rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2002, 21 (1) : 23-7.
- 11) Horton MA et al., Interaction of osteopontin with osteoclast integrins. Ann N Y Acad Sci. 1995, 21 ; 760 : 190-200.
- 12) Nakamura I, Duong le T, Rodan SB, Rodan GA., Involvement of alpha (v) beta3 integrins in osteoclast function. J Bone Miner Metab. 2007 ; 25 (6) : 337-44.
- 13) Oshima S et al, Enhanced local production of osteopontin in rheumatoid joint, J Rheumatol 2002, 29 : 2061-7.
- 14) Oshima S et al. Expression of osteopontin at sites of bone erosion in a murine experimental arthritis model of collagen-induced arthritis : possible involvement of osteopontin in bone destruction in arthritis. Arthritis Rheum 2002, 46 : 1094-101.
- 15) Kane D et al, Protective effect of sensory denervation in inflammatory arthritis (evidence of regulatory neuroimmune pathways in the arthritic joint). Ann Rheum Dis. 2005. Feb ; 64 (2) : 325-7. Epub 2004 May 21.
- 16) 越智 隆弘、ムチランス型リウマチの病態、関節外科、2001、20 (9)、27-36.
- 17) Tsuboi H et al. Nurse-like cells from patients with rheumatoid arthritis support the survival of osteoclast precursors via macrophage colony-stimulating factor production. Arthritis Rheum. 2005 Dec;52 (12) : 3819-28v.
- 18) Takano H, Tomita T, Ochi T et al., Comparison of the activities of multinucleated bone-resorbing giant cells derived from CD14-positive cells in the synovial fluids of rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients. Rheumatology (Oxford). 2004 ;43 (4) : 435-41.
- 19) Martignetti JA et al, Mutation of the matrix metalloproteinase 2 gene (MMP2) causes a multicentric osteolysis and arthritis syndrome. Nat Genet. 2001 Jul ; 28 (3) : 261-5.
- 20) Mosig RA et al, Loss of MMP-2 disrupts skeletal and craniofacial development and results in decreased bone mineralization, joint erosion and defects in osteoblast and osteoclast growth. Hum Mol Genet. 2007, 16 (9) : 1113-23.
- 21) Emery P et al. Clinical identification and treatment of a rapidly progressing disease state in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2007 Dec 18 [Epub ahead of print]
- 22) Belt EA et al. Development rate of mutilans fingers in patients with rheumatic disease. Clin Exp Rheumatol. 2000, 18 (5) : 601-4.