

関節リウマチ患者に対しSARAHを用いた手指機能訓練が 手指機能と関節滑膜血流に与える影響

高松 尚徳 ほか

臨床リウマチ (日本臨床リウマチ学会雑誌) 別刷

令和2年6月発行

Vol.32/No.2

関節リウマチ患者に対し SARAH を用いた手指機能訓練が 手指機能と関節滑膜血流に与える影響

Key words: Rheumatoid arthritis,
SARAH,
Joint ultrasonography,
Joint synovial blood flow

北海道内科リウマチ科病院
高松 尚徳 佐藤 潤一
成田 明宏 谷村 一秀
小池 隆夫

要 旨

【目的】 RA患者に手指機能訓練を行い手指機能と関節滑膜炎に与える影響について検討した。

【対象・方法】 2018年1月1日から2019年5月31日までに当院にリハビリテーション目的で入院したRA患者17例を対象とした。手指機能訓練は2015年にLambらによって開発されたSARAHを用いた。SARAHは4週間毎日行った。機能評価は、握力、ピンチ力、手の疼痛VAS、Quick DASHを行い、RAの疾患活動性と機能障害の評価は関節超音波、DAS28、HAQを行った。RA患者17名に対し、SARAH介入前後での手指機能及びRAの疾患活動性と機能障害について検討した。

【結果】 対象者の年齢は71歳(54-83)、罹患期間は10年(1-60)だった。関節内滑膜血流陽性群8名と関節内滑膜血流陰性群9名について検討した。機能評価では、陽性群において4週後に握力・ピンチ力・VASの統計学的有意な改善を認めたが、陰性群では全ての項目で改善は見られなかった。滑膜血流陽性群の関節内滑膜血流は4週後に統計学的有意な改善を示した。また、関節滑膜血流陰性群も介入後に関節滑膜炎の新たな出現は認めなかった。全ての群でDAS28、HAQは4週後に統計学的有意な改善は見られなかったが介入期間中RA症状には大きな変化は認めなかった。

【結論】 今回の検討は短期間・少数症例での検討ではあったが、手指機能の向上を認めた。よってSARAHを用いたRA患者の手指リハビリテーションは、滑膜炎の悪化を伴うことなく機能強化ができる有効な手指機能訓練であることが示唆された。

I. 目 的

関節リウマチ(RA)は生物学的製剤やJanus kinase阻害剤の登場により多くの症例は寛解に至るが、これらの薬剤を使用しても手指変

形が進行する症例もあり¹⁾、手指関節機能障害はRA患者にとって最も重要な病態であると言える。実際、発症から10年後には35%のRA患者が何らかの作業障害を有するとの報告もあり²⁾、多くのRA患者の日常生活動作や社会生

Effects of finger function training using SARAH on finger function and joint synovial blood flow in patients with rheumatoid arthritis

Hisanori Takamatsu, Junichi Sato, Akihiro Narita, Kazuhide Tanimura, Takao Koike.

Hokkaido Medical Center for Rheumatic Diseases

DOI: 10.14961/cra.32.161

(2019. 11. 18 受付, 2020. 3. 26 受理)

活を阻害する要因となる。

これまでRAリハビリ領域においてRAに特化した手指機能訓練は存在しなかったが、2015年にLambらによってStrengthening and stretching for Rheumatoid Arthritis of the Hand (SARAH)が開発された³⁾。SARAHはラングマイズ化比較試験においてもその有効性が示されており、我々もこの画期的な手指機能訓練に着目した。一方、RA患者は機械的ストレスによって関節滑膜炎が悪化することも懸念される。そこでSARAHの有用性を様々な評価法で解析するとともに、近年RAの活動性滑膜炎の客観的評価に用いられている関節超音波を駆使して、SARAHによる手指機能の変化とRA関節滑膜炎の活動性との関係を検討した。

II. 対象・方法

2018年1月1日から2019年5月31日までに北海道内科リウマチ科病院にリハビリテーション目的に入院したRA患者の中で、本前向き研究に紙面同意を得た17例を対象とした。本研究組み入れ前にすでにSARAHを開始されていた症例は除外した。

1. SARAHの実施方法

手指機能訓練はSARAHの運動プログラムを基に実施した³⁾。本研究を開始するに当たり、オックスフォード大学のSARAH trial teamにSARAHの使用許可の同意を得た上で資料を入手し行った⁴⁾。SARAHの運動内容は大きく分けて可動訓練と強化訓練の2つに分類されており、合計11の運動で構成されている。可動訓練は拳曲げ、指曲げ、指歩き、手関節まわし、指開き、手を後頭部にまわす、手を背中にまわすの計7つ、強化訓練は手関節背屈、握り、指挟み、指つまみの計4つとなっている。運動頻度はこれら11の運動を1セットとし、一日1セットを4週間毎日実施した(運動回数は各運動につき10回行った)。また、セラピストは患者が運動プログラムを習得するまで指導し、習得した時点で自主訓練へと移行した。

2. 機能評価

握力は水銀握力計を用いて計測した。ピンチ力はピンチメーターを用いてラテラルピンチで測定した(North CoastTM: Hydraulic Pinch Gauge NC70141)。手の疼痛評価は左右の手に対しVisual Analogue Scale (VAS)を用いた。また、上肢障害評価に対して患者立脚型機能評価質問票である日本語版Quick Disability of the Arm, Shoulder and Hand (Quick DASH)を用いて機能障害/症状スコアを算出した。Quick DASHは11項目の質問で構成されており採点は1-5点の5件法で行う。機能障害/症状スコアは[(回答項目の加算点)/回答項目数]-1]×25で算出され、点数が高ければ高い程機能障害が重度であると判定される⁵⁾。上記評価に関しては介入前(0週)と介入後(4週)の2回評価を実施した。

3. RA疾患活動性と機能障害の評価

関節超音波評価は手指及び手関節に対し、パワードプラー法による滑膜炎評価を行った。滑膜炎の活動性のスコアリング法の代表的なものとしてOMERACT超音波タスクフォースによる滑膜血流シグナルの半定量スコアがあるが⁶⁾、当院では定量評価法として方形のregion of interest (ROI)内の血流ピクセル数を全体の血流ピクセル数で割った値を滑膜血流値 (Vascularity: Vs%)として示すBOX法を用いている⁷⁻⁹⁾。今回の検討ではこのBOX法を用いた。関節超音波評価は室温を25℃前後に調整し、脈拍や皮膚温が安定するまで10分程度の安静後に施行した。使用機器はHITACHI EUB-7500を用いた。疾患活動性評価としてはDisease Activity Score (DAS) 28-ESRを、RA患者の身体機能障害の程度についてはHealth Assessment Questionnaire (HAQ)を用いた^{10, 11)}。上記評価に関しても介入前(0週)と介入後(4週)の2回評価を実施した。

4. 統計解析

各評価に対し介入前(0週)と介入後(4週)の中央値と四分位範囲を算出し、解析はウィルコクソンの符号順位和検定を用いた。有意水準は5%未満を有意とした。

Ⅲ. 結 果

1. 患者背景

17名のRA患者に対しSARAH介入前後での手指機能及びRA疾患活動性と機能障害について検討した。今回の研究において、SARAH介入前後でのRA薬物治療の変更はなかった。

SARAH介入患者の年齢は71歳 (54-83)。

罹患期間は10年 (1-60) で全例女性だった。その他Steinbrocker stage分類, class分類, 疾患活動性, 投薬内容等については表1に示した。

SARAH介入前に関節超音波評価を実施したところ、手指のいずれかの関節に滑膜血流を有する患者は17名中8名存在した。SARAH介入患者全体に加え、関節内滑膜血流陽性群と関節内滑膜血流陰性群の2群に分類し検討した。

表1 患者背景

	患者背景 (n=17)
年齢 (歳) median (IQR)	71 歳 (54 - 83)
RA 罹患期間 (年) median (IQR)	10 年 (1 - 60)
性別	
男性	0 (0%)
女性	17 (100%)
利き手	
右	17 (100%)
左	0 (0%)
Steinbrocker stage	
I	0 (0%)
II	0 (0%)
III	8 (47.1%)
IV	9 (52.9%)
Steinbrocker class	
1	0 (0%)
2	1 (5.9%)
3	16 (94.1%)
4	0 (0%)
DAS28-ESR median (IQR)	3.48 (2.25 - 7.77)
ESR (mm/h) median (IQR)	32 (10 - 66)
CRP (mg/dL) median (IQR)	0.14 (0.05 - 2.37)
PSL (投与率)	14 (82.4%)
csDMARDs (投与率)	9 (52.9%)
MTX	6 (35.3%)
TAC	3 (17.6%)
bDMARDs (投与率)	7 (41.2%)
インフリキシマブ	1 (14.3%)
トシリズマブ	2 (28.6%)
アダリムマブ	1 (14.3%)
セルトリズマブ ペゴル	2 (28.6%)
インフリキシマブ BS	1 (14.3%)

DAS28-ESR: disease activity score 28

ESR: 赤沈値

CRP: C-反応性蛋白

PSL: プレドニゾロン

csDMARDs: 従来型合成疾患修飾性抗リウマチ薬

MTX: メントレキサート

TAC: タクロリムス

bDMARDs: 生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬

BS: バイオシミラー

2. 機能評価

SARAH介入患者全体では、左右握力・ピンチ力は4週後に統計学的有意な改善を認めた。手の疼痛VASは、右手では4週後に統計学的有意な改善を認めたが、左手では統計学的有意な改善は見られなかった。Quick DASHも統計学的有意な改善は見られなかった。関節内滑膜

血流陽性群ではSARAH介入4週間後に握力・ピンチ力・疼痛VAS全てにおいて統計学的有意な改善を認めたが、関節内滑膜血流陰性群は全ての項目において統計学的に有意な改善は見られなかった。また、Quick DASHは双方において統計学的に有意な改善は見られなかった(表2)。

表2 機能評価

	全体 n=17	滑膜血流陽性群 n=8	滑膜血流陰性群 n=9
握力 (mmHg)			
右手 median(IQR)			
0週	110 (14 - 288)	60.5 (14 - 210)	111.25 (42 - 288.8)
4週	126 (50 - 258)	138 (50 - 228)	120 (58 - 258.8)
P-value	0.034	0.018	0.779
左手 median(IQR)			
0週	58 (28 - 210)	56.5 (28 - 210)	131.25 (42 - 200)
4週	122 (50 - 226)	131 (50 - 226)	107.5 (56 - 200)
P-value	0.005	0.018	0.237
ピンチ力 (kg)			
右手 median(IQR)			
0週	1.0 (0.1 - 4.1)	1.1 (0.1 - 2.6)	1.0 (0.3 - 4.1)
4週	2.0 (0.4 - 4.0)	2.5 (0.4 - 4.0)	1.3 (0.5 - 3.6)
P-value	0.005	0.018	0.142
左手 median(IQR)			
0週	1.3 (0.1 - 3.0)	1.2 (0.1 - 2.5)	1.3 (0.3 - 3.0)
4週	1.5 (0.2 - 4.0)	1.7 (0.2 - 4)	1.4 (0.5 - 3.0)
P-value	0.038	0.018	0.917
疼痛 VAS (mm)			
右手 median(IQR)			
0週	26 (0 - 87)	48 (0 - 87)	16 (0 - 75)
4週	14 (0 - 65)	23.5 (0 - 50)	10 (0 - 65)
P-value	0.030	0.028	0.6
左手 median(IQR)			
0週	32 (0 - 87)	44.5 (0 - 87)	15 (0 - 37)
4週	15 (0 - 69)	37 (0 - 69)	6 (0 - 65)
P-value	0.051	0.043	0.686
Quick DASH median(IQR)			
0週	34.09 (2.25 - 90.9)	38.55 (2.25 - 90.9)	34.09 (4.54 - 68.2)
4週	36.36 (6 - 61.4)	35.25 (6 - 59.09)	36.36 (11.36 - 61.4)
P-value	0.275	0.398	0.327

VAS: Visual Analogue Scale

Quick DASH: Quick Disability of the Arm, Shoulder and Hand

3. RA疾患活動性と機能障害

関節超音波評価によって関節内滑膜血流が検出された21関節に対し縦断的に解析をした。関節内滑膜血流は4週後に統計学的有意な改善を示した。また、介入前に関節内滑膜血流陰性だった症例も介入後には関節滑膜炎の悪化は認

めなかった。DAS28-ESR・HAQはSARAH介入患者全体・関節内滑膜血流陽性群・陰性群において4週後に統計学的有意な改善は見られなかったが、介入期間中のRAに関連した症状には大きな変化は認めなかった(表3)。

表3 RA疾患活動性と機能障害

	全体 n=17	滑膜血流陽性群 n=8	滑膜血流陰性群 n=9
関節超音波 (Vs%): median (IQR)			
0週		13.0 (2.2 - 41.2)	
4週		6.0 (0 - 45.0)	
P-value		0.015	
DAS28-ESR median (IQR)			
0週	3.48 (2.25 - 7.77)	4.23 (2.94 - 7.77)	2.96 (1.41 - 4.18)
4週	3.61 (1.61 - 4.86)	3.99 (3.07 - 4.84)	3.12 (1.61 - 4.86)
P-value	0.918	0.315	0.263
ESR (mm/h) median (IQR)			
0週	32 (10 - 66)	53 (9 - 66)	18 (6 - 63)
4週	17 (10 - 93)	34 (8 - 93)	16 (4 - 54)
P-value	0.121	0.237	0.311
CRP (mg/dL) median (IQR)			
0週	0.14 (0.05 - 2.37)	1.01 (0.05 - 2.37)	0.09 (0.01 - 1.29)
4週	0.11 (0.01 - 7.15)	0.15 (0.01 - 7.15)	0.01 (0.01 - 0.25)
P-value	0.041	0.834	0.063
HAQ-DI median (IQR)			
0週	1.25 (0 - 2.75)	1.13 (0 - 2.75)	1.5 (0.125 - 2.5)
4週	1.125 (0 - 2.25)	0.88 (0 - 1.75)	1.125 (0.125 - 2.25)
P-value	0.158	0.116	0.674

Vs%: Vascularity

DAS28-ESR: disease activity score 28

ESR: 赤沈値

CRP: C-反応性蛋白

HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index

IV. 結 論

手指機能障害はRAの代表的な症状の一つであり、疼痛・筋萎縮・反射の抑制が生じ、これらの症状により日常生活上積極的な手の使用は困難となり、特に把持力を要するビンの蓋開けやタオル絞り動作の自立度は低下する¹²⁾。

今回我々はSARAHを用いてRA患者の手指機能と関節滑膜炎の活動性の関係について検討を行った。特にSARAHを遂行することで手指に機械的ストレスが加わることによる関節炎の悪化が懸念されたので関節超音波検査での評価を行なった。しかし、当初の予想に反して関節内滑膜血流陽性群では4週後に統計学的有意な手指機能や関節内滑膜血流の改善を示した。一方、関節内滑膜血流陰性群では、機能面全てにおいて改善は認めなかった。

滑膜血流陽性群で手指機能や疼痛が改善した要因としては、手指の総合的アプローチを行う事での筋線維の活動性向上、運動単位動員の増加、興奮水準レベルの上昇、末梢循環の改善に

伴う発痛物質の除去・疼痛閾値の低下などの生理的作用が影響した可能性があると考えられる。実際、手指運動がRA患者の疼痛と疾患活動性を減少させ手指機能や生活の質(QOL)を改善させたとの報告もある¹³⁾。今回4週間と比較的短期間の検討にも関わらず手指機能は向上していた。その要因として、疼痛改善による筋出力の向上と健常筋と萎縮筋による筋力増強効果の違いが考えられた。RA患者は関節炎に伴う疼痛や反射の抑制により筋萎縮が生じるとされ¹²⁾。今回の対象者の中にも母指球筋や骨間筋の筋萎縮症例が散見された。筋力増強訓練後、健常筋の筋肥大は8~16週を要するが、萎縮筋は1週間で筋線維横断面積が増大するとの報告もある¹⁴⁾。従って4週間集中的にSARAHを行う事で手指機能が改善したと考えられた。

SARAH介入4週後に関節内滑膜陽性患者の血流は統計学的有意な改善を示した。この要因としても、SARAHを実施することで末梢循環が改善し、関節内滑膜血流も改善したことが推測された。しかし、関節内滑膜血流が改善した

にも関わらず、DAS28は改善を示さなかった。滑膜血流の改善とDAS28が乖離していた理由は定かではないが、特に生物学的製剤の使用早期などではDAS28等の複合指標と滑膜血流の乖離例にはしばしば日常診療で遭遇することがある（未発表データ）。

関節内滑膜血流陰性群で手指機能に改善が見られなかった要因としては、筋肉の閾値が影響していることが考えられた。関節内滑膜血流陰性群は陽性群と比較してRAの疾患活動性は低く、関節内滑膜血流陽性群よりも手指機能のベースラインは高いと言える。そのため、同様の訓練を実施しても関節内滑膜血流陰性群では筋力の閾値は高くなることが予測される。よって関節内滑膜血流陰性群ではSARHA介入4週後に統計学的有意な改善を示さなかったことが推測された。

本研究の限界の一つとして前向きシングルアーム研究で小規模且つ少数症例の検討であることが挙げられる。Lambらの検討では4か月後に握力は統計学的有意な改善を示したものの、ピンチ力は統計学的有意な改善は示さなかった。よって我々の検討とLambらが行ったランダム化比較試験の結果では相違が生じた。そのためSARAHが手指機能及び関節内滑膜血流に与える短期的効果について有効性を述べるには不十分であった。もう一つの限界としては、退院後にSARAHを患者自身が自己管理し継続することである。手指機能を維持するためには退院後もSARAHを継続することが必要不可欠であるが、患者の大半は退院後に運動を自己管理することが困難である場合が多い。SARHAは長期的介入を行っても時間経過とともに効果は減弱するとの報告もあり¹⁵⁾、退院後にSARAHを継続しなければ手指機能が低下することは明白である。手指機能を維持するためにも、全ての運動を義務付けるのではなく、患者が継続できそうな運動を選択し提示する等の工夫が必要であることも考えられた。

本研究では、短期的介入においてもSARAHは関節内滑膜血流を悪化させることなく手指機能を改善することができる有効な手指機能訓練

であることが示唆された。今後症例数の増加と長期的介入・無作為な割り付け等を行いSARAHの有用性の更なる科学的根拠を示すことが必要であると考えられる。

文 献

- 1) Toyama S, Tokunaga D, Fujiwara H, et al: Rheumatoid arthritis of the hand: a five-year longitudinal analysis of clinical and radiographic findings. *Mod Rheumatol* 24: 69-77, 2014
- 2) Wasserman AM: Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: *Am Fam Physician* 84: 1245-1252, 2011
- 3) Lamb SE, Williamson EM, Heine PJ, et al: Exercises to improve function of the rheumatoid hand (SARAH): a randomised controlled trial. *Lancet* 385: 421-429, 2015
- 4) Nuffield department of orthopaedics, rheumatology and musculoskeletal science. <https://www.ndorms.ox.ac.uk>octru> (2017年10月30日アクセス)
- 5) Gummesson C, Ward MM, Atroshi I: The shortened disabilities of the arm, shoulder and hand questionnaire (Quick DASH): validity and reliability based on responses within the full-length DASH. *BMC Musculoskeletal Disord* 1-7, 2006
- 6) Wakefield RJ, Balint PV, Szkudlarek M, et al: Musculoskeletal ultrasound including definitions for ultrasonographic pathology. *J Rheumatol* 32: 2485-2487, 2005
- 7) Fukae J, Kon Y, Henmi M, et al: Change of synovial in a single finger joint assessed by power doppler sonography correlated with radiographic change in rheumatoid arthritis: Comparative study of novel quantitative score with a semiquantitative score. *Arthritis Care Res* 62: 657-663, 2010
- 8) Fukae J, Isobe M, Kitano A, et al: Radiographic prognosis of finger joint

- damage predicted by early alteration in synovial vascularity in patients with rheumatoid arthritis: Potential utility of power doppler sonography in clinical practice. *Arthritis Care Res* 63: 1247-1253, 2011
- 9) 日本リウマチ学会 関節リウマチ超音波標準委員会: 関節エコー撮像法ガイドライン. pp17-19, 羊土社, 2011
 - 10) Prevoo ML, van't Hof MA, Kuper HH, et al: Modifide disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 38: 44-48, 1995
 - 11) Bruce B, Fries JF: The Stanford Health Assessment Questionnaire: A Review of its history, issues, progress, and documentation. *J Rheumatol* 30: 168-178, 2003
 - 12) Fraser A, Vallow J, Preston A, et al: Predicting "normal" grip strength for rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology* 38: 521-528, 1999
 - 13) Mathieux R, Marotte H, Battistini L, et al: Early occupational therapy programme increase hand grip strength at 3 months: results from a randomised, blind, controlled study in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 68: 400-403, 2009
 - 14) Ito Y, Hayakawa K, Mori T, et al: Stand-up exercise training facilitates muscle recovery from disuse atrophy by stimulating myogenic satellite cell proliferation in mice. *Physiol Rep* 2: 1-10, 2014
 - 15) Williamson E, McConkey C, Heine P, et al: Hand exercises for patients with rheumatoid arthritis: an extended follow-up of the SARAH randomised controlled trial. *BMJ Open*: 1-11, 2017

ABSTRACT

Effects of finger function training using SARAH on finger function and joint synovial blood flow in patients with rheumatoid arthritis

Hisanori Takamatsu, Junichi Sato, Akihiro Narita, Kazuhide Tanimura, Takao Koike

Hokkaido Medical Center for Rheumatic Diseases

[Objective]

We conducted hand function training for RA patients and examined the effects on hand function and synovitis.

[Methods]

This study was performed on 17 RA patients admitted to hospital for rehabilitation purposes between January 1, 2018 and May 31, 2019. Hand function training was performed for 17 RA patients daily for 4 weeks by using strengthening and stretching for rheumatoid arthritis of hand (SARAH) developed by Lamb et al in 2015. Functional evaluation included grip and pinch strength, hand pain VAS, and Quick DASH. RA disease activity and dysfunction were evaluated using joint ultrasound, DAS28, and HAQ.

[Results]

The median age was 71 (54-83) years, and the median disease duration was 10 (1-60) years. Of 17 RA patients, 8 had positive synovial blood flow. The functional evaluation showed a statistically significant improvement in grip and pinch strength, and VAS after 4 weeks in this positive group, but no improvement was seen in the negative group in any of the items. Joint synovial blood flow of RA showed a statistically significant improvement after week intervention. The blood flow negative group did not show any new synovitis after the intervention. In all groups, DAS28 and HAQ did not show statistically significant improvement after 4 weeks, and there was no significant change in RA symptoms during the intervention period.

[Conclusion]

It was suggested that SARAH is an effective treatment for improving the hand function without worsening RA synovitis in the short term intervention.