□ 症 例 報 告

急速にアミロイドーシスを合併した 若年発症慢性関節リウマチの1例

谷 本 一 樹・中 村 稔・岡 田 薫
長 沢 浩 平・仁 保 喜 之

Jpn. J. Clin. Immun., 18 (1) : 83~89, 1995.

A young woman with rheumatoid arthritis who rapidly developed secondary amyloidosis

Kazuki Tanimoto, Minoru Nakamura, Kaoru Okada,
Kohei Nagasawa and Yoshiyuki Niho

The First Department of Internal Medicine, Kyusyu University

【Summary】

A 22-year-old woman, who had been diagnosed as having rheumatoid arthritis (RA) 2 years before, was admitted to our hospital complaining of watery diarrhea (several times/day). She had been treated with low dose prednisolone (PSL) and auranofin in out-patient clinic. On admission, laboratory data showed moderate proteinuria (0.3 g/day) and positive CRP (2.7 mg/dl). Although the activity of RA was controlled by the administration of low dose methotrexate (7.5 mg/week) in addition to PSL, watery diarrhea and proteinuria did not improve.

The biopsy of the stomach, rectum and kidney revealed the deposition of AA type amyloid protein, resulting in the diagnosis of secondary amyloidosis. Secondary amyloidosis has been reported as one of the common complications in RA patients, especially in old patients with a long history of RA. To our knowledge, however, there have been few reported cases who developed secondary amyloidosis so early during the course of RA as our case. We should be careful for the development of secondary amyloidosis even in young RA patients with short history of RA, when the disease is active.

Key words : 慢性関節リウマチ,
アミロイドーシス

【概 要】

症例は22歳女性。19歳時、多関節痛、朝のこわばりが出現、慢性関節リウマチ(RA)と診断された。Prednisolone、経口金剤、非ステロイド性消炎鎮痛剤などの投薬にてコントロールされていたが、RA発症1年8カ月後より、下痢、蛋白尿が出現し当科入院。入院時、CRP 2.7 mg/dl、赤沈値 26 mm/hr、RF 55 IU/mlで多関節痛、1日2~3回の下痢および蛋白尿(0.3 g/day)を認めた。Prednisolone 5 mg/dayにMethotrexate 7.5 mg/weekを併用し、多関節痛、炎症所見は徐々に改善したが、下痢、蛋白尿は改善しなかった。胃・直腸および腎生検を施行し、いずれの臓器にもAA型アミロイドの沈着を認め、続発性アミロイドーシスと診断した。RAに続発性アミロイドーシスが合併することはよく知られているが、本症例のごとく、RA発症後約1年8カ月という短期間でアミロイドーシスを併発した症例は、われわれの検索しえたかぎりでは他に報告例がない。一般に、アミロイドーシスを合併したRAの予後は不良のため、今後本症例を念頭におき、アミロイドーシスの早期診断に努めるとともに、アミロイドーシスを合併しやすい症例においては、より厳格なRAのコントロールが必要と思われる。

I. はじめに

慢性関節リウマチ(RA)に、アミロイドーシスが合併することはよく知られているが、合併率は数%から数10%と諸家の報告によりまちまちであり、RA診断後アミロイドーシス発症までの期間は、平均10年から15年とされている¹⁻⁴⁾。しかし、アミロイドの沈着により、沈着臓器は重篤な機能障害をきたすため、アミロイドーシス確診後のRAの予後は、平均3~5年と不良であり¹⁻⁴⁾、アミロイドーシスの合併には注意を要する。今回、われわれは若年発症のRAで、発症後約1年8カ月という短期間で、手根骨の骨破壊や癒合などが進行し、消化管および腎にアミロイドの沈着を認めた興味ある1症例を経験したので報告する。

II. 症 例

症 例：22歳、女性、看護婦。

主 訴：多関節痛、下痢。

家族歴、既往歴：特記事項なし。

現病歴：平成元年6月頃、突然股関節、足関節、肘関節、手関節の疼痛、腫脹を自覚。朝のこわばりも出現し、同年6月16日当科初診、RAと診断された。Prednisolone (PSL) 5 mg/day、Bucillamine 200 mg/day、非ステロイド性消炎鎮痛剤(NSAID)などにて治療を開始するも、多関節痛、朝のこわばりが増悪したため、PSL 30 mg/dayに増量し、これらの症状は急激に改善した。以後PSL漸減中に、一時RAの再燃を認めたものの、PSL 5 mg/day、Aur-

anofin 6 mg/day併用によりCRP値2~4 mg/dlにコントロールされていた。平成2年12月、蛋白尿が出現し、平成3年3月頃より腹痛を伴う頑固な下痢が出現。悪心、嘔吐、全身倦怠感も伴い、3カ月間で約10 kgの体重減少を認めた。また多関節痛も増悪傾向にあったため、精査加療目的にて、同年6月当科入院となった。

入院時現症：身長155 cm、体重44 kg、血圧108/72 mmHg、左右差なし。脈拍76/分、整。眼瞼結膜に貧血を認め、眼球結膜に黄疸を認めず。頸部リンパ節腫脹、甲状腺腫大は認めず、胸部、腹部にも異常所見を認めなかった。右肘関節、右手関節、右第1指MP関節、左手関節、左第5指PIP関節、両足関節に腫脹、圧痛を認めた。四肢に浮腫を認めず、神経学的には異常を認めなかった。皮膚、筋にも異常を認めなかった。

入院時検査成績(表1)：検尿では蛋白が陽性で、定量では0.3 g/dayであった。便潜血は認めず、便細菌培養でも有意な菌は検出されなかった。血沈が26 mm/hrと軽度亢進していた。末梢血では、Hb 9.6 g/dlと貧血を認め、白血球は9,000/ μ lと軽度増加していた。血液生化学検査では、血清蛋白は6.5 g/dlと軽度低下し、 α_2 -globulinが16.8%と増加していた。その他では、血清K値が2.7 mEq/lと低値を認める以外は異常所見を認めなかった。免疫学的検査では、CRP 2.7 mg/dl、RF 55 IU/l、RAHA 160倍とリウマチ因子は上昇し、またANA 320倍と陽性であった。胸・腹部X線撮影、心・腹部エコーでは特に異常を認めなかった。心電図では、低K血症のためと考え

表 1 検査成績

検尿		ALP	134 IU/l
蛋白() 糖(-) 潜血(-)		γ -GTP	9 IU/l
沈査: 異常なし		Ch-E	215 IU/l
尿蛋白 0.3 g/day		Fe	31 μ g/dl
検便		UIBC	206 μ g/dl
潜血(-)		Chol	167 mg/dl
細菌培養 常在菌のみ		TG	152 mg/dl
血沈		Glu	96 mg/dl
26 mm (1hr) 57 mm (2hr)		Ccr.	75 ml/mim
末梢血所見		免疫学的所見	
Hb 9.6 g/dl		CRP	2.7 mg/dl
RBC $437 \times 10^4/\mu$ l		RF	55 IU/ml
Ht 31.0%		RAHA-T	$\times 160$
Plt 21.9 万/ μ l		ASO	$\times 54$
WBC 9,000/ μ l		ASK	$< \times 1,280$
st 2%		ANA	$\times 320$
seg 56%		pattern Homogenous	(+)
Ba 2%		Speckled	(+)
Eo 3%		ds-DNA Ab	(-)
Mo 9%		ENA	(-)
Ly 29%		LE-T	(-)
一般生化学所見		anti-mitochondrial Ab	(-)
T.P 6.5 g/dl		Thyroid-T	$< \times 20$
Alb 51.1%		Microsome-T	$< \times 20$
α_1 -G 5.2%		STS-QL	(-)
α_2 -G 16.8%		C ₃	81 mg/dl
β -G 7.9%		C ₄	21 mg/dl
γ -G 19.0%		IgG	1,749 mg/dl
BUN 7 mg/dl		IgA	260 mg/dl
Cr 0.7 mg/dl		IgM	119 mg/dl
Na 145 mEq/l		IgE	214 IU/ml
K 2.7 mEq/l		凝固系	
Cl 98 mEq/l		PT	11.4 sec (12.0 sec)
T. Bil 0.5 mg/dl		APTT	29.7 sec (30.0 sec)
GOT 16 IU/l		FDP	7.4 μ g/ml
GPT 9 IU/l		HLA typing	
LDH 402 IU/l		A 2, 24(9), BW 61(40),	
		CW 3, DR 4, DRW 6	

られるU波が認められた。手関節X線撮影では、手根骨の癒合・びらんが著明で、手根骨の亜脱臼も認めた(図1)。その他の関節X線撮影では、股関節で関節裂隙の軽度狭小化を認める以外は異常を認めなかった。骨シンチグラムでは、両側肘・手・足関節および右母指関節に異常集積を認めた。胃、直腸生検では、粘膜から粘膜下層にCongo-red染色陽性の無構造物質の沈着を認めた(図2)。抗アミロイド蛋白A血清を用いた特殊染色により、沈着物はAA型アミロイド沈

着と確認された。腎生検では、糸球体系蹄壁に無構造沈着物を認め、Congo-red染色、上記AA型アミロイド特殊染色で陽性に染色され、AA型アミロイド沈着による腎アミロイドーシスと診断された(図3)。また、消化管の検索から、クローン病や潰瘍性大腸炎は否定され、結核その他の感染症も否定的で、RAによる2次性アミロイドーシスと診断した。

経過: 当科初診時よりの経過を示す(図4)。PSL減量後に一時RAの再燃を認めたが、その後は

図 1 手関節X線撮影
手根骨の癒合、びらんが著明で、手根骨の亜脱臼も認める。

図 2 胃生検組織 (Congo-red 染色, 200 倍)
粘膜から粘膜下層に、Congo-red 染色陽性の無構造物質の沈着を認める。

PSL 5 mg/day, Auranofin 6 mg/day, NSAID などの投薬にて、CRP 2~4 mg/dl にコントロールされていた。しかし平成 2 年 12 月に蛋白尿が出現、平成 3 年 3 月より下痢が出現し、Auranofin の副作用を疑い中止した。入院後 PSL 5 mg/day のみでは、RA のコントロール不良のため、Methotrexate (MTX) 7.5 mg/week の投与を開始した。投与後 3, 4 週間で、関節痛は改善し、CRP も 1 mg/dl 前後に改善した。しかし蛋白尿・下痢は、Auranofin 中止後も改善せず、続発性アミロイドーシスによるものと診断した。アミ

ロイドーシスに対して dimethyl sulfoxide (DMSO) 2 ml/day の経口投与を開始、蛋白尿は持続するものの下痢は改善したため、同年 9 月退院となった。退院後は、PSL 5 mg/day, MTX 7.5 mg/week の投与にて、多関節痛をほとんど認めず、CRP は 1 mg/dl 前後と RA は良好にコントロールされていた。下痢は消失したままで、蛋白尿も徐々に改善し、平成 4 年 10 月より尿蛋白は陰性化し、平成 6 年 7 月現在まで陰性のまま経過している。

図 3 腎生検組織 (H.E. 染色, 200 倍)
糸球体係蹄壁に無構造物質の沈着を認める。

図 4 経過表

III. 考 察

RA にアミロイドーシスを合併することは、よく知

られているが、その合併率は数%から数 10% と諸家の報告によりまちまちである¹⁻⁴⁾。また、RA 発症後アミロイドーシス確定診断までの期間は、Obana, 中

野らの報告によると、3年から44年で、平均16年であり、アミロイドーシスを確定診断された平均年齢は58歳であった^{1,2)}。このように、アミロイドーシスはRAの経過の長い高齢者に合併しやすいという特徴がある。しかし本症例では、RA発症後、アミロイドーシス確定診断までの期間が、わずか1年8カ月であり、われわれの調べたかぎりでは、このような短期間にアミロイドーシスを合併したRAの症例はない。

アミロイドーシスを合併した場合、アミロイドの沈着は全身の諸臓器に及ぶため、蛋白尿、血尿などの腎症状、下痢、悪心などの消化器症状など多くの臨床症状が出現する。上記2報告ともに、アミロイドーシスの合併を疑うきっかけとなったのは、大部分が蛋白尿などの腎障害や難治性の下痢などの消化器症状であり、前者が約70%、後者が約30%であった^{1,2)}。また、Obanaの報告の22症例の内訳をみると、本症例のごとく、消化器症状を契機にアミロイドーシスと診断された症例のアミロイドーシス確定診断までの期間は、2年から11年、平均5年であり、腎障害を契機にアミロイドーシスと診断された症例のアミロイドーシス確定診断までの期間が、9年から37年、平均18年であるのに比し明らかに短い傾向にあると解釈した¹⁾。その理由は明らかではないが、腎障害に比べて、悪心・嘔吐・下痢などの消化器症状は比較的自覚されやすいことと、腎生検に比し、胃・直腸生検は比較的簡単に施行でき、早期に組織学的にアミロイドーシスの確診が得られるためと推測される。

現在アミロイドーシスの確定診断は、主に胃・直腸・腎生検によりなされているが、腎障害や消化器症状を認めた場合の生検の陽性率は、腎・直腸・胃とともにほぼ100%であり、無症状でも、胃生検により、RAの4%にアミロイド沈着を認めたとの報告がある⁴⁾。また高杉ら⁵⁾は、胃・十二指腸生検を施行したRA患者180例中、6例にアミロイドの沈着を認め、その6例中5例は、診断時消化器症状もなく腎機能も正常であったことから、胃・十二指腸生検のアミロイドーシス早期診断における有用性を指摘している。今後、アミロイドーシス早期診断のためには、RA患者に積極的に胃生検などを施行することが重要であると思われる。

RAに伴う続発性アミロイドーシスにおいて組織中に沈着するアミロイド蛋白(AA蛋白)は、正常血清中にも微量ながら存在する分子量約12,000のSerum amyloid Protein A (SAA)を前駆物質としている。

Mauryら^{7,8)}は、SAAが、CRPとよく相関することから、CRPが高値である状態、すなわちRAの活動性が高く、炎症が強い状態が続くと、血中にSAAが増加し、その結果、アミロイドが各組織に沈着しやすくなると推論している。しかしCRPやSAAの値は、RAのアミロイドーシス合併例と非合併例との間に有意差は認めず⁹⁾、アミロイドーシスの原因をSAAやCRPなどの炎症の程度だけでは説明できない。またRAにアミロイドーシスを合併しやすい背景としてMauryら⁹⁾は、HLA-DR4陽性やリウマチ因子陰性もしくは比較的低値ということをあげている。林ら³⁾はRAに合併したアミロイドーシス20症例のリウマチ因子について検討し、リウマチ因子陰性群のほうが陽性群に比しアミロイドーシスが進行し、死亡した症例が多かったと報告している。本症例の場合、RA発症早期に炎症所見がきわめて強い時期が続いたことや、HLA-DR4陽性やリウマチ因子の低値など、アミロイドーシスを合併しやすい背景を有していたことが、急速にアミロイド沈着をきたした要因と考えられる。しかし本症例がなぜこのように短期間にてアミロイドーシスを合併したかの詳細については、今後さらに検討を要する。

続発性アミロイドーシスの治療に関しては、近年DMSOが有効であったとの報告が散見される^{9,10)}。しかし、DMSOにはアミロイドの沈着を阻止する作用はあるものの、アミロイド溶解作用は認められず¹¹⁾、一度組織に沈着したアミロイドを溶解させることは期待し難い。本症例では、DMSO投与により消化器症状が徐々に軽快したことから、DMSOの効果は一応あったものと考えられる。しかし、DMSO中止後、PSLとMTX併用療法によりRAの炎症を良好にコントロールした結果、消化器症状は完全に消失し、蛋白尿も陰性化した。このことから、本症例においてはRAの炎症をできるだけコントロールすることが、アミロイドーシスの改善・進行の予防に最も重要と考えられた。

今後、本症例のごとくアミロイドーシスを合併しやすい症例のあることを念頭におき、RA発症後早期においても、胃・十二指腸生検にてアミロイドーシスの早期診断に努めるとともに、アミロイドーシスの合併を認めた場合には、より厳格なRAの炎症のコントロールが必要と思われた。

IV. 結 語

急速にアミロイドーシスが合併した若年発症 RA の 1 例を経験した。アミロイドーシスの早期診断や、

アミロイドーシス予防のための RA の厳格なコントロールの重要性を考えるうえで、示唆に富む症例と考え報告した。

文 献

- 1) Obana, M. et al.: Clinical studies on amyloidosis complicated with rheumatoid arthritis. *Jpn. J. Med.*, 29: 274~282, 1990.
- 2) 中野正明・他: 生検診断によるアミロイドーシス合併慢性関節リウマチの臨床的検討. *リウマチ*, 29: 151~258, 1989.
- 3) 林満寿彦・他: 慢性関節リウマチに合併したアミロイドーシス 20 例についての検討. *臨床リウマチ*, 1: 71~80, 1988.
- 4) 大神吉光・他: 慢性関節リウマチに伴う続発性アミロイド症に関する検討. *九州リウマチ*, 9: 171~175, 1990.
- 5) 高杉 潔: RA からみたアミロイド症. *日本臨床免疫学会会誌*, 15: 700~702, 1992.
- 6) Maury, C.P.J. et al.: Class-specific rheumatoid factors, DR antigens, and amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheumatic Diseases*, 47: 546~552, 1988.
- 7) Maury, C.P.J. et al.: A review of reactive (secondary) amyloidosis and its pathogenesis. *Rheumatol. Int.*, 3: 1~7, 1984.
- 8) Maury, C.P.J. et al.: Clinical value of serum amyloid A and C-reactive protein measurement in secondary amyloidosis. *Int. J. Tiss. Reac.*, 7: 405~408, 1985.
- 9) 大歳健一・他: 著しい蛋白喪失性胃腸症と腎不全を認め, dimethyl sulfoxide が著効を示した続発性アミロイドーシスの 1 例. *日内会誌*, 78: 21~29, 1990.
- 10) 今井康陽・他: プレドニゾロンと dimethyl sulfoxide (DMSO) の併用療法により消化器症状の改善をみた AA 型アミロイド症の 1 例. *日内会誌*, 73: 90~95, 1989.
- 11) 平山千里・他: 治療法—最近の動向—. *日本臨床*, 49: 208~212, 1991.