□ 症 例 報 告

多発性骨髄腫を合併した慢性関節リウマチの1例

井上 文彦・大野 辰治・古川 裕夫

*Jpn. J. Clin. Immun., 19 (1) : 94~99, 1996.***A case of rheumatoid arthritis associated with multiple myeloma**

Fumihiko Inoue, Tatsuharu Ohno and Hiroo Furukawa

*Department of Internal Medicine, Ohtsu Red Cross Hospital***【Summary】**

Previous reports have stressed the association between autoimmune disease and lymphoproliferative neoplasm. Here we report a patient in whom multiple myeloma developed about 30 years after the onset of rheumatoid arthritis.

A 79 year-old woman with an about 30-year history of rheumatoid arthritis was admitted because of lumbago in December, 1993. Laboratory findings revealed M-proteinemia (IgA 2,380 mg/dl, IgG 728 mg/dl, IgM 51 mg/dl) and serum immunoelectrophoresis showed monoclonal IgA with λ type light chain. Bone marrow aspirate contained 66.0% plasma cells. Serological tests of rheumatoid factor were positive. X-ray findings revealed radiolucent myelomatous foci in the skull and typical destructive changes of rheumatoid arthritis in multiple joint. From these findings, IgA λ -type multiple myeloma with rheumatoid arthritis was diagnosed.

Although the pathogenesis of the association between rheumatoid arthritis and multiple myeloma is unknown, prolonged antigenic stimulation manifested by rheumatoid arthritis is considered to be a possible pathogenetic factor in the development of multiple myeloma.

Key words : multiple myeloma,
rheumatoid arthritis

【概 要】

慢性関節リウマチ (RA) の発症から約 30 年後に多発性骨髄腫を合併したまれな 1 例を報告した。

症例は 79 歳女性。1965 年頃から RA の診断で多施設で加療されていた。1992 年、腰痛出現、1993 年 11 月当科受診し初めて M 蛋白血症を指摘された。血清 IgA 2,380 mg/dl、骨髄中異型形質細胞 66.0%、免疫電気泳動

でIgA (λ) 型 M-bow を認めた。RF 154 IU/ml と増加し、骨X線で頭蓋骨に punched out lesion と両手指関節を中心に、関節の破壊、変形を認めた。RA の経過中に発症した多発性骨髄腫と診断し、melphalan 投与で症状は改善したがM蛋白の減少はわずかであった。約15カ月後にMP療法 (melphalan+prednisolone) を施行し、血清IgA 415 mg/dl、骨髄中異型形質細胞4.0%と著減したが、直後にRAの再燃がみられた。

RA に多発性骨髄腫が合併する原因は不明だが、免疫学的機序が想定されており、今後症例を集積し検討することが望まれる。

I. 緒 言

膠原病を含めた自己免疫疾患の経過中に悪性腫瘍、特にリンパ系増殖性疾患を合併することは、従来より指摘されている¹⁾。慢性関節リウマチ (RA) においても、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫などの網内系腫瘍との合併は、免疫異常との関連において議論されている^{2,3)}。

今回われわれは、RA の経過中に発症した多発性骨髄腫の1症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

患 者：79歳、女性。

主 訴：腰痛。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：1965年頃から両手指関節、肘関節に多発性、有痛性の腫脹が出現、複数の病院でRAと診断され、主に対症療法で、非ステロイド性消炎鎮痛剤を使用し、ステロイド、金製剤は使用されていない。

現病歴：1992年7月頃から腰痛が出現し、某整形外科医院で治療されていたが軽快せず、1993年11月29日当科を受診した。血液検査でIgAの増加が認められたため、精査の目的で12月3日入院となった。

入院時現症：身長148 cm、体重34 kg、体温35.7°C、血圧118/60 mmHg、脈拍84/分、整、眼瞼結膜に軽度の貧血を認めた。胸腹部は異常なく、肝脾は触知しなかった。表在リンパ節腫脹はみられず。両手指関節、両足趾関節の強直、変形があり、両肘関節の伸展障害を認めた。両手のPIP、DIP関節の腫脹、尺側偏位を示したが圧痛はなかった。

入院時検査成績：末梢血で、WBC 4,300/ μ l (stab 4%, seg 66%, baso 1%, mono 5%, lymph 24%)。RBC 328 $\times 10^4$ / μ l、Hb 11.0 g/dl、Ht 31.6%、PLT 24.0 $\times 10^4$ / μ l と軽度の貧血を認め、血液生化学検査では、GOT 15 U、GPT 8 U、LDH 193 U、BUN 20 mg/dl、Cr 0.7 mg/dl、Ca 9.9 mg/dl、P 3.4 mg/dl、

Fe 89 μ g/dl、フェリチン43 ng/ml と異常を認めず。赤沈1時間値132 mmと亢進し、総蛋白7.4 g/dl (alb 54.6%, α_1 -gl 3.2%, α_2 -gl 7.5%, β -gl 4.1%, γ -gl 30.6%) でM-peakを認めた (図1)。血清免疫グロブリンは、IgA 2,380 mg/dl と著増し、IgG 728 mg/dl、IgM 51 mg/dl と減少していた。免疫電気泳動法ではIgA (λ) 型のM蛋白を認めた。末梢血リンパ球サブセットは、CD3 72.4%、CD4 30.1%、CD8 41.6%、CD4/CD8 0.72 と正常範囲を示した。尿中ベンス・ジョーンズ蛋白は陰性であった。血清学的検査ではCRP陰性、抗核抗体疑陽性、リウマトイド因子 (RF) 154 IU/ml と上昇していた。胸骨からの骨髄穿刺では、有核細胞数32,000/ μ l で異型形質細胞が66.0%と著増していた (図2)。骨X線像では、頭蓋骨に多発性の punched out lesion を認め (図3)、四肢骨、脊椎にびまん性の骨粗鬆化を認めた。また、両手MCP、PIP、DIP関節などに著明な変形、亜脱臼、関節裂隙の狭小化など多彩な所見がみられた (図4)。

臨床経過：以上から、RA 発症の約30年後にIgA (λ) 型多発性骨髄腫を合併したものと考え、当初melphalanの単独経口投与 (2 mg/日、14日間) を行った。症状は改善し、図5のように骨髄中の異型形質細胞は29.4%に減少したが、血清IgAの減少はみられなかった。翌年7月に同様の治療を行ったが、1995

図1 電気泳動法による血清蛋白分画パターン

図 2 骨髓像

図 3 頭蓋骨X線像

図 4 両手指関節X線像

図5 経過表

年2月に背部痛のため入院, 3月よりMP療法 (melphalan 8mg/日, prednisolone 40mg/日, 4日間) を2クール施行した。その結果, 骨髄中の異型形質細胞は4.0%と著減し, 血清IgAも415mg/dlと減少した。直後より両手首, 手指関節の対称性腫脹, 疼痛が出現しRF 556 IU/mlと上昇し, RAの再燃と考えられたがprednisoloneの投与により軽快した。

III. 考 察

本症例は約30年前から多発性, 対称性の関節痛, 関節炎があり, 当時から他の医療機関でRAと診断されており, X線にて多発性の関節破壊, 変形, 骨粗鬆化を認め, RFが陽性であることなどからRAの診断は確実であり, 進展度はstage IIIと考えられた。一方, 血清IgAが著増し, 免疫電気泳動法でIgA(λ)型のM-bowを認め, 骨髄中に異型性の形質細胞が66.0%と著増し, また, 頭蓋骨にpunched out lesion

を認めたことなどから, 多発性骨髄腫の診断も確実である。したがって, 本症例はRAの経過中に多発性骨髄腫を合併したものと考えられた。

従来より, 膠原病を含めた自己免疫疾患に, 特にリンパ系増殖性疾患を合併することが指摘されている^{1,4)}。Isomakiら⁵⁾は, フィンランドの全国調査で, 46,101人のRA患者における悪性新生物の発生率を検討し, 白血病, 悪性リンパ腫, 多発性骨髄腫の発症は期待値より有意に高率であったと報告し, また, Katusicら⁶⁾は, アメリカ・ミネソタ州ロチェスターにおけるコホート研究で, RA患者521人での悪性新生物の発症を検討し, 多発性骨髄腫だけが, その発症率が有意に高かったとしている。しかし, 本邦ではRAに合併した多発性骨髄腫の報告は, 1987年濱野らの報告⁷⁾をはじめとして, 調べ得たかぎりでは4例を数えるのみである^{8,9)}。自験例を含めた5例についての検討(表1)では, 年齢は60歳から79歳, 平均

表 1 RA に合併した多発性骨髄腫の本邦報告例

症例	報告者	年齢	性	型	治療	転帰	RA 発症からの期間
1	濱野ら ⁷⁾	60	F	IgA・ κ	MP, IFN	生存	約 40 年
2	町野ら ⁸⁾	77	F	IgA・ λ		死亡	55 年
3	町野ら ⁸⁾	75	F	IgG・ κ	MP, IFN	生存	20 年
4	伊藤ら ⁹⁾	65	F	IgG・ κ	IFN, melphalan, vincristine, MCNU	生存	約 25 年
5	自験例	79	F	IgA・ λ	melphalan, MP	生存	約 30 年

71.2 歳と高齢者に多く、全例女性である。RA の発症時から多発性骨髄腫の診断までの期間は、20 年から 55 年、平均約 34 年であったが、Zawadzki ら²⁾は、6 例の同様の症例では、5 年から 31 年、平均 13.6 年であったとしているが、いずれにせよ長期の RA の病悩期間を有している。M 蛋白の種類では、本邦報告例は、IgA 3 例、IgG 2 例であり、また、Zawadzki ら²⁾は IgA 3 例、IgG 3 例であり、一般の多発性骨髄腫における M 蛋白の種類別頻度に比べて、IgA 型の頻度が高い。この理由は不明であるが、今後症例を集積して検討する必要がある。

RA の経過中に多発性骨髄腫が合併すると RF が低下し、関節症状も軽快するとされている³⁾。自験例でも、多発性骨髄腫の診断時は、関節痛も炎症反応もなく、RF も比較的低値であった。これは、M 蛋白の産生増加により他の抗体の産生が低下するためとされている²⁾。そういう意味では、自験例において、MP 療

法により M 蛋白が著減した直後に多発性の関節痛が出現、RF が上昇したことは興味深い現象と思われた。この時点での関節痛については、断定できないものの、多発性骨髄腫に合併する amyloid arthropathy¹⁰⁾ではなく、RF の上昇を伴ったことから RA によるものと考えた。

RA に多発性骨髄腫が合併する機序としては、RA が抗体産生系に対する慢性的刺激として作用し、網内系およびリンパ系細胞への刺激の結果、腫瘍性の単クローン性増殖を惹起するものと考えられている²⁾。最近では、サイトカインの関与が論じられ⁹⁾、RA の関節液中に増加する IL-6 は、活性化 B リンパ球に作用して抗体産生細胞に誘導するとされていることから、IL-6 により B 細胞が刺激を受け、自律的増殖に至る機序も想定されている。こうした仮説も、症例の集積とともに検討されるべきものと思われる。

文 献

- 1) Goldenberg, G.J., Paraskevas, F., Israels, L. G.: The association of rheumatoid arthritis with plasma cell and lymphocytic neoplasms. *Arthritis Rheum.*, 12: 569~579, 1969.
- 2) Zawadzki, Z.A., Benedek, T.G.: Rheumatoid arthritis, dysproteinemic arthropathy, and paraproteinemia. *Arthritis Rheum.*, 12: 555~568, 1969.
- 3) Wegelius, O., Skrifvars, B., Andersson, L.: Rheumatoid arthritis terminating in plasmacytoma. *Acta Med. Scand.*, 187: 133~138, 1970.
- 4) Galli, T., Chiti, E.: Rheumatoid arthritis and plasmacytosis. *Ann. Rheum. Dis.*, 14: 271~277, 1955.
- 5) Isomaki, H.A., Hakulinen, T., Joutsenlahti, U.: Excess risk of lymphomas, leukemia and myeloma in patient with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 41 (Supplement): 34~36, 1982.
- 6) Katusic, S., Beard, C.M., Kurland, L.T. et al.: Occurrence of malignant neoplasms in

- the Rochester, Minnesota, rheumatoid arthritis cohort. Am. J. Med., 78 (Supplement): 50~55, 1985.
- 7) 濱野利明・石川隆之・矢野博樹・他2名: IgA・ κ 型骨髄腫を合併した慢性関節リウマチの1例. 臨床血液, 28: 408~412, 1987.
- 8) 町野裕之・半田祐一・加藤泰一・他1名: 慢性関節リウマチに多発性骨髄腫を合併した2例. 第21回日本臨床免疫学会総会抄録集: 121, 1993.
- 9) 伊東俊夫・大前義文: IgG(κ)型多発性骨髄腫を合併した慢性関節リウマチの1例. 臨床血液, 35: 547~551, 1994.
- 10) 加納 正: 多発性骨髄腫に合併した amyloid arthropathy. 日本臨床免疫学会会誌, 17: 84~89, 1994.
-