症例報告

続発性アミロイドーシスによる消化器病変に対し prednisolone と mesalazine の併用療法が 有効であった慢性腎不全の 1 例

中 美 紀^{*1} 中 西 健^{*1} 高 光 義 博^{*1} 田 中 希 穂^{*2}
越 智 聡^{*2}

兵庫医科大学病院総合内科腎・透析科^{*1} 大阪船員保険病院内科^{*2}

key words : 続発性アミロイドーシス, prednisolone, mesalazine, 慢性腎不全

〈要旨〉

症例は 74 歳女性。2000 年 4 月 27 日、腎機能の悪化、全身倦怠感、嘔気、高度の貧血などの尿毒症症状が著明となったため、入院した。既往歴では 1997 年 6 月、リウマチ様関節炎 (RA) と診断され、10 月には下痢、下血が出現。RA による続発性アミロイドーシスが原因と考えられ、salazosulfapyridine による治療が開始、継続されていた。腎機能悪化の経過は詳細不明であった。今回、入院後、血液透析に導入したが、エリスロポエチン製剤不応性の貧血に加え、CRP 10.9 mg/dL、赤沈亢進とともに関節痛の増強も認めた。RA の増悪と考え、5 月 19 日より prednisolone 5 mg の投与を開始した。以後貧血は著明に改善し関節痛も消失したが、消化器症状は改善しなかった。直腸生検にて RA による続発性アミロイドーシスと確定診断し、5 月 26 日より salazosulfapyridine から除放性 mesalazine の内服に変更した。消化器症状は軽減し、治療前の下部消化管内視鏡検査において認められた S 状結腸の浮腫および潰瘍を伴う大腸病変は消失した。以上より、本症例では続発性アミロイドーシスによる消化器病変に対して prednisolone と mesalazine の併用療法が有効であったと考えた。

Beneficial effect of prednisolone and mesalazine on colitis associated with secondary amyloidosis in a patient with end-stage renal disease

Miki Naka^{*1}, Takeshi Nakanishi^{*1}, Yoshihiro Takamitsu^{*1}, Kiho Tanaka^{*2}, Satoshi Ochi^{*2}

Department of Nephrology, Hyogo College of Medicine^{*1}; Osaka Seamen's Insurance Hospital^{*2}

A 74-year-old woman was hospitalized on April 27, 2000, for renal insufficiency with severe uremic symptoms, including general malaise, vomiting, and severe anemia. She had a history of rheumatoid arthritis (RA) since June 1997, and began to have diarrhea and bloody stools in October. She was suspected of having secondary amyloidosis associated with RA, and symptoms of colitis were treated with salazosulfapyridine beginning in 1997. The history of the progression of renal failure between 1997 and 2000 was unclear. After admission, maintenance hemodialysis (MHD) was initiated immediately. Diarrhea and vomiting had worsened before the start of MHD and persisted thereafter. Because of erythropoietin-resistant anemia, serum C-reactive protein elevation (10.9 mg/dL), elevated erythrocyte sedimentation rate, and increased joint pain, we suspected exacerbation of RA. Beginning on May 19, she was treated with prednisolone of 5 mg/day, which resulted in an increased red cell count and decreased joint pain. However, gastrointestinal symptoms were not affected. Histologic examination of colonoscopic biopsy specimen confirmed the diagnosis of secondary amyloidosis. After salazosulfapyridine was replaced with mesalazine on May 26, gastrointestinal symptoms gradually decreased, and edema and ulcers had nearly disappeared, upon endoscopic examination of the sigmoid colon. We believe that prednisolone and mesalazine had a beneficial effect on our patient's intractable colitis associated with secondary amyloidosis.

中 美 紀 兵庫医科大学病院総合内科腎・透析科 〒663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1-1

Miki Naka Tel : 0798-45-6522 Fax : 0798-45-6944

〔受付：平成 14 年 11 月 18 日，受理：平成 15 年 6 月 11 日〕

緒 言

アミロイドーシスは、不溶性のアミロイド線維蛋白が心臓、腎臓、消化管、末梢神経など全身の臓器・組織に沈着し、機能障害をきたす疾患群である。アミロイドーシスの病因は原発性、続発性、遺伝性、加齢現象、慢性炎症など多様である。治療法としては、原因のいかにかわらずアミロイドーシスの溶解除去が試みられており、血液浄化療法、DMSO などが行われている。しかし、その有効性は低く、確立した治療法はない。続発性アミロイドーシスに対して salazosulfapyridine が有効であったとの報告もある¹⁾。今回われわれは、リウマチ様関節炎 (RA) による続発性アミロイドーシスに対し、prednisolone と mesalazine の併用療法が、アミロイド沈着による二次的变化に対し有効であったと考えられる 1 症例を経験したので、報告する。

I. 症 例

症例：74 歳、女性。

主訴：尿毒症症状、下痢、下血。

現病歴：1997 年 6 月頃朝の手のこわばり、手関節痛があり、手首の関節等の X 線変化から整形外科にて RA と診断されていた。1997 年 10 月頃下痢、下血が出現し、RA に伴う続発性アミロイドーシスが疑われた。そのため、外来にて salazosulfapyridine の投薬を受け症状は軽快したが、時々下血が認められることがあっ

た。1998 年 1 月頃より腎アミロイドーシスによると考えられる高度の蛋白尿が出現し、1999 年 6 月頃より腎機能が徐々に悪化した。2000 年 4 月には全身倦怠感、嘔気、全身浮腫、高度の貧血などの尿毒症症状が認められたため、4 月 27 日当科へ入院となった。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：結核の既往なし。

入院時現症：意識状態：清明、身長；149 cm、体重；36 kg、血圧；150/82 mmHg、脈拍；66 回/分・整、体温；36.4 度、眼瞼結膜；軽度貧血あり、眼球結膜；黄染なし、心音；心雑音なし、呼吸音；清、全身浮腫あり、腹部；軟、圧痛なし、表在リンパ節触知せず。

入院時検査所見：CRP 10.9 mg/dL、赤沈 60 分値 100 mm 以上と高度の炎症所見を認め、Ht 24.4% と貧血が著明で、BUN 62.9 mg/dL、Cr 7.55 mg/dL と上昇し、血液ガスにて著明な代謝性アシドーシスを認めた (表)。下血の原因精査のため施行した下部消化管内視鏡検査 (S 状結腸まで精査) では、肛門より 10~20 cm に不規則で辺縁の隆起を伴う潰瘍および点状発赤を著明に認めた (図 1 a)。

その時、S 状結腸の隆起部より採取した生検標本の病理所見では、congo-red 染色陽性物質の沈着を粘膜下層の血管壁に認めた (図 2 a)。過マンガン酸の前処置により congo-red の染色性が消失すること、また抗 SAA 抗体を用いた酵素抗体法にて染色を認めたこと (図 2 b) から RA による続発性アミロイドーシスと確定診断した。

表 Laboratory data on admission

(血液検査)				(生化学)			
WBC	7,400 / μ L			TP	6.2 g/dL	UA	8.7 mg/dL
RBC	257 $\times 10^4$ / μ L			Alb	2.3 g/dL	CK	17 U/L
Hb	8.0 g/dL			T-Bil	0.1 mg/dL	Na	142 mmol/L
Ht	24.4 %			AST	11 U/L	K	4.1 mmol/L
Plt	30.4 $\times 10^4$ / μ L			ALT	4 U/L	Cl	115 mmol/L
(血液ガス)				LDH	168 U/L	Ca	9.4 mmol/L
pH	7.276			ALP	322 U/L	P	5.6 mg/dL
PCO ₂	25.7 mmHg			BUN	62.9 mg/dL	BS	107 mg/dL
PO ₂	108.1 mmHg			Cr	7.55 mg/dL		
BE	-13.8 mmol/L			(尿検査)			
HCO ₃ ⁻	11.7 mmol/L			糖	(2+)		
sO ₂	96.6 %			蛋白	(3+)		
(その他)				潜血	(2+)		
IgG	1,570 mg/dL	IgM	82 mg/dL	RBC	5-9/HPF		
IgA	741 mg/dL	IgD	0.9 mg/dL	WBC	20-29/HPF		
IgE	310 IU/mL	CRP	10.9 mg/dL	硝子円柱	10-30/LPF		
赤沈 60 分値	100 mm 以上			顆粒円柱	1-4/LPF		
RF(-)	LE 細胞(-)	抗核抗体(-)	(便)	便潜血陽性			

II. 入院後経過

入院時より Ht 24.4%と貧血があり、エリスロポエチン製剤(rHuEPO)を開始したが、改善を認めなかった。また、腎機能は徐々に低下し5月1日にはCr 8.09 mg/dLとなり、全身倦怠感、嘔気、全身浮腫、高度貧血などの尿毒症症状が増強したため、血液透析に導入した。血液透析導入後、下痢、嘔吐などの消化器症状が増強し栄養状態の悪化を認め、さらに下血の影響で5月19日にはHt 20.8%まで低下したため濃厚赤血球2単位の投与を行った。またCRPが13.0 mg/dLと高値で赤沈の亢進とともに手関節痛の痛みも増強したため、RAの活動性が亢進しているものと判断し、prednisolone 5 mg内服を開始した。投与後CRPは徐々に低下し、炎症所見の改善に伴い関節痛も消失した。また、投与後10日目より貧血は著明に改善し、rHuEPOの投与量は透析時、週3回3,000単位の投与から週3回1,500単位の投与に減量することができた(図3)。しかし、入院前からのsalazosulfapyridine内服継続にもかかわらず、下血、下痢などの消化器症状は増強した。そのため、sulfapyridineによる副作用である消化器症状の可能性を考慮して、5月26日より徐放性mesalazineの内服に変更したところ、約2週間後には下痢、下血などの消化器症状は改善した。また、7月30日に施行した下部消化管内視鏡検査では、治療前に認められたS字状結腸の浮腫および潰瘍を伴う大腸病変は消失していた(図1b)。

III. 考 察

アミロイドーシスの変異蛋白であるアミロイドが種々の原因によって細胞外に沈着し、組織や器官の機能異常を生じる原因不明の難治性疾患群である。なかでもAAアミロイド蛋白の沈着をみるものは続発性アミロイドーシスが最も多く、その基礎疾患としてはRAの頻度が最も高いとされる²⁾。

本症例は1997年6月に整形外科において関節炎症状とX線所見よりRAと診断されていたが、下痢、下血などの消化器症状が出現し1997年10月続発性アミロイドーシスの可能性が高いと診断された。今回、腎機能低下、貧血の進行、消化器症状のため入院となった。S状結腸生検の組織診断においてcongo-red染色陽性で過マンガン酸前処理にてcongo-redの染色性が消失したこと、また抗SAA抗体を用いた酵素抗体法で染色されたことより、粘膜下層の血管壁の沈着物

図1 Endoscopic examination of lower digestive tract (10~20 cm from anus).
a: Before the start of the therapy, edema and ulcers on sigmoid colon were observed. b: After the therapy, edema and ulcers were disappeared.

はAA型アミロイド蛋白であり、RAに伴う続発性アミロイドーシスと診断した。なお、抗 β_2 ミクログロブリン抗体を用いた酵素抗体法では陰性であった。

入院後、関節痛および炎症反応が強いためprednisolone 5 mg/日内服を開始したところ炎症反応の著明な改善はみられたが、下血に対する効果は認められなかった。しかし、salazosulfapyridineからmesalazineに変更したところ下血は消失し、下部消化管内視鏡検査所見も著明な改善を認め、mesalazineの有効性が確認された。

RAにおける炎症症状や種々の続発性アミロイドーシスに付随した消化管粘膜の炎症に対して、salazosulfapyridineが有効であったとの報告¹⁾がある。

Salazosulfapyridineはメソトレキサートと同様にアデノシン放出を増加させ、白血球アデノシンA2受

図 2 Histological examination.
a : congo-red staining. b : immunohistochemical staining for amyloid A protein.

図 3 Clinical course.
CF : colon fiber

容体に結合することで炎症を抑制する³⁾。しかし本症例では salazosulfapyridine の長期投与にもかかわらず消化器症状の改善はみられなかった。Salazosulfapyridine の副作用である消化器症状が関与している可能性を考え mesalazine へ変更したところ、消化器症状の著明な改善を認めた。

Salazosulfapyridine は sulfapyridine と 5-アミノサリチル酸 (mesalazine) がアゾ結合したもので、大腸内の腸内細菌によって切り離され、有効成分の 5-アミノサリチル酸が抗炎症作用を発揮するとされている。一方、徐放性 mesalazine は 5-アミノサリチル酸をエチルセルロースで coating した徐放製剤であり、小腸上部から大腸末端に至るまで 5-アミノサリチル酸を持続放出し小腸病変にも効果的であるとされる⁴⁾。本症例では S 状結腸から生検を行ったが、より広範囲な部位にアミロイドが沈着していた可能性が高く、広範囲に効果を発揮する mesalazine がアミロイド沈着による二次的な大腸病変に有効であったのではないかと推測される。なお、salazosulfapyridine の消化器症状や頭痛、過敏性反応などの副作用の多くが sulfapyridine によるものとされている。本症例では salazosulfapyridine から mesalazine に変更したことにより sulfapyridine の副作用の一つである消化器症状が改善し、これが加味されている可能性も否定できない。

アミロイドが大腸の血管壁に沈着し、それにより虚血や腸内細菌増殖などの二次的な変化が生じ炎症をおこすと考えられるが、このような病変が mesalazine の投与により改善し消化管機能改善に有効であるという報告もある¹⁾。本症例では治療後の再生検が施行できなかったためアミロイドの沈着に対しての効果については言及できないが、少なくとも消化器症状については有効性があるものと考えられた。このことから、炎症性腸疾患に対する薬物療法として mesalazine は安全性・有効性の点より salazosulfapyridine に代わる緩解導入・再燃防止の第一選択としての使用が期待される⁵⁻⁷⁾。

アミロイドーシスに対して確立した治療法はなく、AA アミロイドーシスの診断後の生存期間は症例により大きな幅はあるが、平均で 2~3 年と報告されている⁸⁾。しかし右田ら⁹⁾は続発性アミロイドーシスの診断後も臨床経過は種々であり、炎症の抑制がその後の臓器障害の進展を抑制し予後を決める可能性を指摘しており、早期発見、早期治療が重要である。小林ら¹⁰⁾はアミロイドの沈着部位により、臨床所見、予後が異なると報告している。本症例では S 状結腸の粘膜下層の血管壁にアミロイド沈着を認め、小林ら¹⁰⁾の重症分類に

よればアミロイド沈着の程度は軽度と考えられた。アミロイドーシスの診断には消化管、特に胃・十二指腸や直腸などが生検臓器として適しており、十二指腸 100%、空腸 94.4%、直腸 88.6%、結腸 77.8%、回腸 50%に検出されたと報告されている¹¹⁾。早期発見・早期治療のためには RA 患者では常にアミロイドーシスの合併を念頭におく必要があり、積極的に生検を行うべきであると考えられる。

結 語

1. RA に伴う続発性アミロイドーシスによる大腸病変および下血に対し、prednisolone と mesalazine の併用療法が有効であった 1 症例を経験した。

2. RA に AA 型アミロイドーシスの合併は多く、早期発見、早期治療はいうまでもないが、治療法において今後さらなる研究が必要と考えられる。

文献

- 1) 松岡佳子, 山本 俊, 中村正基, 田中影一, 荒木正人, 雫 稔弘, 藤田保男, 坪井修平, 岡本 伸, 三浦弘資: Salazosulfapyridine の使用を契機に消化器症状の改善をみた続発性アミロイドーシスの一例. 日消誌 88: 2887-2892, 1991
- 2) 豊島 元, 草場公宏, 山口雅也: 剖検輯報からみた慢性関節リウマチの死因—とくにアミロイドーシスとの関連から—。リウマチ 33: 209-214, 1993
- 3) 菊地 啓, 丹 影浩, 神谷正人, 宗圓 聰, 浜西千秋, 田中清介: RA に対するサラゾスルファピリジンの臨床成績。臨床リウマチ 11: 146-151, 1999
- 4) 馬場忠雄, 安藤 朗: 炎症性腸疾患治療薬の動向と投与指針. 医学のあゆみ 197: 89-95, 2001
- 5) 棟方昭博: 炎症性腸疾患におけるメサラジン (5-ASA) の臨床的意義. 治療学 30: 271-275, 1996
- 6) 里見匡迪, 山村 誠, 澤田康史, 下山 孝: 潰瘍性大腸炎重症度とその内科的治療. 消化器外科 23: 39-48, 2000
- 7) 棟方昭博, 樋渡信夫, 武藤徹一郎, 土屋周二, 福島恒夫, 小林絢三, 北野厚生, 下山 孝, 井上幹夫, 牧山和也, 中島光好, 吉田 豊: メサラジン経口放出調節剤 N-5ASA の潰瘍性大腸炎に対する有用性の検討; サラゾスルファピリジンを対照とする二重盲検群間比較試験. 薬理と治療 22: 93-121, 1994
- 8) 森口正人, 寺井千尋: 慢性関節リウマチに合併するアミロイドーシスの病態と対策. 臨床医 26: 368-370, 2000
- 9) 右田清志, 田中史子, 江口勝美: 二次性アミロイドーシスの早期診断と治療. リウマチ 42: 228, 2002
- 10) Kobayashi H, Tada S, Fuchigami T, Okuda Y, Takasugi K, Matsumoto T, Iida M, Aoyagi K, Iwa-

shita A, Daimaru Y, Fujishima M : Secondary amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis : diagnostic and prognostic value of gastroduodenal biopsy. Br J Rheumatol 35 : 44-49, 1996

11) 岩下明徳, 飯田三雄, 瀧上忠彦, 岩下俊光, 橋本 洋, 重松明博, 川元健二, 村山 寛 : 消化管アミロイドーシスの生検診断. 胃と腸 22 : 1287-1299, 1987