臨床

多発神経炎をもつて初発し、16カ月後に 初めて関節症状が出現した悪性関節リウマチの1例

信州大学医学部第三内科

足立 憲昭[◇] 加賀谷 肇 小口喜三夫
柳沢 信夫 塚越 広

A CASE OF MALIGNANT RHEUMATOID ARTHRITIS STARTED WITH POLYNEURITIS AND IN WHICH JOINT SYMPTOMS APPEARED AFTER SIXTEEN MONTHS

Noriaki ADACHI, MD, Hajime KAGAYA, MD, Kimio OGUCHI, MD

Nobuo YANAGISAWA, MD and Hiroshi TSUKAGOSHI, MD

Third Department of Medicine, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto

概要 46才の主婦。昭和49年7月両足背の浮腫、触覚低下、びりびり感に引き続き発熱をくり返した。9月には左上肢の筋力低下も出現、11月左足先を引きずるようになり入院。入院時両側前脛骨部の浮腫、四肢筋の筋萎縮および筋力低下、四肢末梢性感覚低下を認めた。血沈62mm/1時間値、白血球数12,700/mm³、血小板411,000/mm³。リウマチ因子2(+)、抗核抗体陰性。LE細胞(-)。左大腿四頭筋生検ではangular atrophied fiberとsmall grouped fiberが散在し細胞浸潤はなし。腓腹神経の生検では著明な脱髄と軸索変性を認め、標本中の小動脈は細胞増多と内膜肥厚による閉塞がみられた。腎の針生検では間質性腎炎の所見のみ。昭和50年1月に小腸穿孔を起こしたが手術にて救命。穿孔部の病理学的検査では特異的な病変を認めず、同2月下旬、足趾に壊疽出現。プレドニゾン投与により一般状態と炎症所見改善。プレドニゾン減量中の9月中旬、朝の手の指のこばりと両側膝関節の腫脹がみられ、関節液の所見は慢性関節リウマチに一致。以上より慢性関節リウマチと診断した。一般に悪性関節リウマチは関節症状で発症し長期間を経てから多発神経炎や四肢末端部壊死等の血管症状が急激に出現するものであるが、本例においては多発神経炎、腸硬塞、四肢壊疽が関節症状に先行しており、このような非典型例は報告が少なく、悪性関節リウマチの原因にかんして血管の関与の重要性を示すと考える。

はじめに

悪性関節リウマチ(malignant rheumatoid arthritis, 以下MRAと略)とは、慢性関節リウマチ(以下RAと略)の経過中、多発神経炎、指趾壊疽、胸膜炎、心囊炎、腸硬塞などの全身の血管病変を伴い悪性の経過をとるものを言う。すなわち、長期間RAが先行してその後各臓器の血管病変による症状が出現する場合にMRAの診断がつけられている。われわれは最近多発神経炎、腸硬塞、

指趾壊疽などの全身の血管症状を示した後、初発症状出現16カ月後に関節症状が初めて出現したMRAの症例を経験したが、このような報告は未だ認められない。かかる症例を検討することはMRAおよびRAの病態解明、また類似した血管炎症状を示す他の膠原病との関係を調べる上に重要でありここに報告する。

症 例 (3内 975—74)

患者： 46才、主婦。

主訴： 1. 浮腫、2. 発熱、3. 異常感覚、
4. 筋力低下。

〔昭和51年8月5日受稿〕

既往歴： 24才に右肩胛部の癰を摘出した。

家族歴： 特記すべきことはない。

現病歴： 昭和49年春までは全く健康。同年6月夕方になると両側の足背から下腿にかけての浮腫が生ずるようになった。7月初旬には37℃台の発熱、全身倦怠感が出現し、はいていたスリッパが脱げやすくなり、また脱げたスリッパにも気がつかなくなった。2～3日後両側足背足底に正座したあとのしびれ感に似、しかも痛いような粗くにぶいぶりぶりが出現。その2～3日後の7月10日、立位で勤務中強い全身倦怠感とともに、上記のビリビリ感が増強し、近医で神経痛の診断の下に投薬、注射を受けたが上記症状は軽減せず、椎間板ヘルニアの診断で某病院へ入院、腰部牽引（8kg）を施行したが、効果なく38℃台にまで体温が上昇することがしばしばあり、腎盂炎の診断の下に下熱剤、抗生剤の投与を受け下熱した。なお浮腫は入院臥床中は消失した。8月24日症状に改善のみられないまま退院。自宅で臥床療養中、9月5日夕方右肩甲部に鈍痛が出現、翌朝痛みは消失したが、右上肢とくに指に著明な筋力低下があり、新聞がつかめず卵も割れなくなったことに気づく。この間38℃台の発熱もしばしば出現。9月30日右上肢筋力低下、発熱、両側下肢感覚異常、両側下腿浮腫を主訴として某日赤病院へ入院した。入院後下肢のびりびり感に時にチクチクと刺し込むような今までとちがう痛みが加わるようになると共に右手掌、手背、右上腕尺側下1/3より第4、第5指にかけても全く同じ異常感覚に気づく。10月3日よりプレドニソロン1日5～20mg、11月20日まで合計815mgの投与を受け症状の改善を認めた。10月22日には再び発熱38℃台に上昇、両足に激痛出現。11月11日歩行練習時左足関節痛より遠位筋に力が入らず、足先を引きずるようになった。11月22日当科へ転院。

入院時現症： 体重58.0kg、身長165cm、体温37.2℃、顔貌正常。皮膚は乾燥し、両側下腿より足背にかけて著明な浮腫を認めるが発疹はない。脈拍数100、整、緊張良。血圧124/84。呼吸整で

胸腹型。食欲はやや低下。便通1日1回。頭部、顔面に異常なし。甲状腺、頸部リンパ節は触知せず。心濁音界、心音共に正。肺肝境界第5肋間。右下肺野は打診上鼓音を示し、聴診にて右上肺野に笛声音を聴取するが、胸部X線写真では異常陰影を認めない。腹部は平坦で右肩胛部に癰摘出後の癰痕を認める。触診にて著変なく肝、脾、腎は触知せず。脊柱および全身の関節に変形を認めない。意識は正常で病気に対して強い不安がある。つきそってきた夫に対する甘えが強い。知能状態正常。髄膜刺激症状(－)。脳神経領域では著変無し。上、下肢共遠位筋の筋萎縮を認め、とくに右前腕、左小母指球筋に著明。両下肢は下腿下部の萎縮が強い。筋力は遠位筋中心に低下し、上肢では左より右に強く両側とも第4指、第5指でとくに強く低下していた。両足での起立は可能だが、片足では両側共不可。歩行は筋力低下のため不安定。深部反射は上下肢共左右差無く減弱。病的反射は無し。協調運動障害は無い。触覚、痛覚の低下および正座後のしびれ感に似たびりびりが右手掌、手背および左前腕下部1/3の尺側から第4指、第5指にかけてある。振動覚は足関節内顆にて左10秒右10秒。上肢では手関節にて左21秒右19秒。位置覚正常。膀胱直腸障害なし。

検査所見 (表1, 2)： 血液では白血球増多、核左方移動、血沈値の亢進、CRPの強陽性と強い炎症所見を示し、血小板増多、フィブリノーゲン増加、低蛋白、低アルブミン血症がみられた。またリウマチ因子およびローズ反応陽性で免疫グロブリンIgG低下、IgMの増加、および血清補体価の上昇がみられた。なお抗核抗体、LE細胞現象は陰性であつた。心電図では頻脈、全誘導において軽度のT波減高を示した他は著変無し。胸部X線写真ではCTR 52.6%で軽度の心拡大を認めた。また肺野は正常であつた。尿沈渣では桿菌と白血球が認められた。便潜血陽性。髄液検査では圧、性状、化学検査共正常。筋電図では上・下肢共とくに遠位筋に活動電位の減少を認め、また遠位筋には多相性活動電位を認めた。右腓骨神経最

表 1

血 液	
Hgb	12.7g/dl
RBC	431万
Hct	38.7%
WBC	12700↑
Band	12%↑
Seg	48%
III	25%
IV	7%
Eosino	1%
Mono	1%
Lymph	6%
血小板	41.1万↑(15~30万)
出血時間	1' 30"
全血凝固時間	7' 30"
プロトロンビン時間	12.6' (12')
部分トロンボプラスチン時間	51.4' (40~80')
フィブリノーゲン	650mg/dl↑(200~300)
血沈値	
	62/60分↑
	93/120分↑
血液化学	
Ca	4.19mEq/l
P	3.5mg/dl
BUN	7 mg/dl
Uric acid	3.1mg/dl
Total bilirubin	0.2mg/dl
Total protein	6.1g/dl
Albumin	2.9 g/dl
Chol	167mg/dl
Alk-P-ase	8.9U/ml
LDH	100mIU/ml
GPT	12 U/ml
GOT	12 U/ml
Na	144mEq/l
K	4.1mEq/l
Cl	104mEq/l
ZTT	2.2K
TTT	5.8S.H
Amylase	108U
血清鉄	38μg/dl
Creatine	1.6mg/dl
CPK	4 IU
BEI	4.6μg/dl
Creatinine	0.5mg/dl
空腹時血糖	85mg/dl
血 清	
ASLO	50U
CRP	5(+)
RA	2(+)
Rose反応(Heller変法)	× 64
寒冷凝集反応	×1024
Paul Bunnell	× 896
電気泳動	
総蛋白	6.4g/dl
Alb	42.5%↓
α ₁	8.4%↑
α ₂	21.4%↑
β	13.0%↑
γ	14.2%
免疫グロブリン	
IgG	1090(1116~1852)↓
IgA	200(135~ 293)
IgM	290(71~ 161)↑
血清補体価	48.01(30~40)↑
抗核抗体	(-)
LE細胞	(-)

表 2

尿	
外見	黄褐色混濁
反応	酸性
比重	1.014
蛋白	(+) Sulfo
	(-) 試験紙
糖	(-) Nylander
	(-) 試験紙
Urobilinogen	(+)
Bilirubin	(-)
Aceton体	(-)
沈渣	
赤血球	0/視野
白血球	23/視野
上皮細胞	多数
円柱	(-)
その他	非結晶性塩類
	桿菌
Na	36mEq/l
K	26mEq/l 26
Cl	13mEq/l
便	
潜血	(+)ベンチザン
	(+)グアヤック
髄液	
初圧	175mmHg
採液量	6ml
終圧	105mmHg
Queckenstedt	(-)
色調	清明
血性	(-)
Xanthochromia	(-)
日光微塵	(-)
細胞数	2/3(リンパ球)
Nonne-Apelt	(-)
Pandy	(-)
総蛋白	12mg/dl
Cl	117
糖	65
LDH	<50
GOT	5
GPT	0

大伝導速度は51.7m/秒，右尺骨神経最大伝導速度は43.0/m秒．左大腿四頭筋生検では筋肉の外観には著変なく，基本構築は比較的良好に保たれておりangular atrophied fiberが軽度に散在しsmall group atrophyもみられた．間質の増加はほとんどなく細胞浸潤，筋線維の大小不同もみられず神経原性筋萎縮の像であった．腓腹神経の生検像では神経線維の減少があり，脱髄のほかに軸索変化も著明であった．なお生検筋中にみられた小動脈血管周囲には軽度の細胞増多(写真1)，生検神経中には小動脈の内膜増加による動脈閉塞と細胞増多の所見(写真2)が認められた．腎生検では間質

写真1. 大腿四頭筋生検中の血管 (HE染色×100). 小動脈血管周囲には軽度の細胞増多が認められた.

写真2. 腓腹神経生検中の血管(HE染色×100). 小動脈の内膜増殖による内腔閉塞と細胞増多が認められる.

にリンパ球浸潤があり、間質性腎炎の像で糸球体には変化無く、また、結節性動脈周囲炎に特徴的なfibrinoid変性像は認められなかった。

入院後経過 (図1)：昭和49年12月29日より腹痛、嘔吐出現。昭和50年1月5日小腸穿孔をおこし手術で救命。穿孔部周辺組織の病理所見では特異的な病変は認められなかった。2月末より両側足背動脈が触れにくくなると共に、急激に両足第2、第3趾に壊疽が出現したため、3月7日より初回量1日60mgでプレドニソロンの投与を開始。投与後徐々に四肢感覚障害、筋力低下などの改善と共に、血沈値、CRP、白血球増多、血小板増多および入院後出現した貧血、血清γグロブリン

図1. 経過

ン増加なども改善。プレドニソロンは徐々に減量して5月25日より2倍量の隔日投与法に切り替えた。壊死におちいつた両足第2、第3趾は7月と9月に切断。切断趾の組織所見では中膜肥大による小血管狭窄が認められたが、炎症所見はみあたらなかった。プレドニソロンを1日5mg相当量まで減量した9月16日より両側膝関節液がしばしば貯留するようになり、9月25日朝の手の指のこわばりがみられた。膝関節液のムチン含有量は減少し細胞数6,300、蛋白4.9 (同時血清蛋白6.0) と上昇し、リウマトイド因子も強陽性で、慢性関節リウマチに一致する所見を示した。また血沈値亢進、CRP陽性度の増加、白血球増多などの検査上の増悪もみられたためプレドニソロンを20mg/日まで増量し、インドメタシンを追加した。その後検査所見および関節症状は改善し、現在経過を観察中である。なお入院後の経過中しばしば原因不明の眼球結膜充血が出現した。心、肺には胸部X線写真、心電図上にも著明な異常を認めず、ステロイド投与後ではあるがUCG (ultrasound cardiography, 超音波心動図法) によつて心嚢液貯留、僧帽弁の状態などを精査したが異常は認められなかった。また皮下結節も経過中認められなかった。

考 察

“Malignant rheumatoid arthritis” という名称が初めて用いられたのは、1954年Bevansら¹⁾が慢性関節リウマチ (RA) 患者が定型的慢性進行性の

関節炎の経過をたどるうち急激に発熱、鞏膜炎、心膜炎、心筋炎が出現し同時に関節症状も増悪して、1年以内に死亡し、剖検により全身の血管性病変が認められた2症例を報告してからである。RAに血管病変を伴う症例は、それ以前にもLewisら(1943)²⁾の最初の報告があり、EllmanとBall(1948)³⁾は関節症状出現の後に、肺臓炎を伴った3例のRAを報告し、うち2例の剖検によりフィブリノイド壊死を伴う急性の動脈炎の結果としての慢性線維性肺臓炎を確認して、RAが全身疾患であることを強調し、これを“rheumatoid disease”と呼ぶことを提唱し、RAの関節症状は全身症状の一つとしてとらえるべきであるとした。現在、欧米ではとくに全身の血管病変を伴うRAを“rheumatoid disease”あるいは“malignant rheumatoid arthritis”と呼んでいる。本邦では四肢端壊死を伴ったRAを七川ら(1965)⁴⁾が報告、MRAとしては東条ら(1970)⁵⁾の報告をはじめ希な症例として報告されてきた。昭和48年、厚生省における難病の一つとしてMRAが取り上げられ、またMRA調査研究班で診断の手引きが作成されるに到り集計された症例は500近くにもなっている⁶⁾。しかし現在までの報告例の多くは、長期間関節症状を示したRAの経過中に血管症状をきたしたものである。

本例ははじめ関節症状が無く、入院時より発熱、浮腫、多発神経炎などの臨床症状、血沈値の亢進、CRP強陽性などの検査所見はあつたが、感染症、悪性腫瘍を示す所見は無く、膠原病に伴う多発神経炎が疑われた。しかし皮膚症状、レイノー現象はなく、抗核抗体、LE細胞現象共に陰性、白血球増多などから全身性エリテマトーデスは考えにくかつた。結節性動脈周囲炎は原因不明の小腸穿孔、足趾壊疽などにより疑われたが、筋生検および神経生検中の血管には典型的な弾力線維の断裂を伴う血管全層炎の所見は認められなかつた。腎生検でも間質性腎炎の所見のみで結節性動脈周囲炎の診断は下し得なかつた。MRAにかんしては多発神経炎、指趾壊疽、腸硬塞、発熱、血沈促進、白血球増多、核左方移動、リウマチ因子

(+), 血清ガンマグロブリン上昇などから強く疑われたが、当初関節症状がみられず、関節症状のないMRAは考え難く、診断に苦勞した。MRAと診断したのは慢性関節リウマチに一致する関節症状の出現以後であつた。本例を厚生省のMRA診断の手引きにてらしてみると準拠項目Aのうち多発神経炎、指趾壊疽、腸硬塞の血管病変による症状3項目は満足して診断確定としてもよいが、その前提条件としてRAで確定的以上であることが必要とされている。そこでRAの診断の手引きにより判定してみると、1) 朝のこわばり、3) 少なくとも一関節のはれ、4) 少なくとも一つの関節のはれ、5) 対側性関節のはれ、8) リウマチ因子陽性、9) 関節液ムチンの減量の計6項目を満足するが、8)を除いた5項目は昭和50年9月初旬より断続的に出現していて、少なくとも6週間継続することを必要条件とした診断の手引きを厳密には満足していない。アメリカリウマチ協会(American Rheumatism Association)の診断基準でも同じ6項目が陽性で関節症状が6週間続いておればdefinite RAと判定される。本例は関節症状出現の前からステロイドを使用し、その減量中に関節炎を生じ、直ちにステロイドを増量しており、関節症状がおさえられて断続的にのみRAの症状が出現したと考えられる。また膝関節より採取した関節液はRAに典型的な所見であつた。以上よりRAの存在することはほぼ確実でMRAの診断は妥当と思われる。本症例の如く多発神経炎、指趾壊疽、腸硬塞が関節症状に先行したMRAの症例は少ない。塩川ら⁷⁾は関節症状出現の2年前に指先のしびれ感を覚えた例を報告しているが、これは血管炎症状が関節症状に先行した例と考えられる。関節症状なしに発症したRAとして皮下結節を初発症状とする症例の報告^{8)~10)}がある。リウマチ結節はその初期病変として、小動脈の壊死性血管炎が存在するといわれており注目される。Gandaら⁸⁾の例は多発性皮下結節で初発、病理組織学的にRAの皮下結節と同様の所見を示し、約1年後朝のこわばりが出現、2年後それま

で正常であつたリウマチ因子が強陽性となり、3年後には胸膜炎、鞏膜炎をきたしたが、関節症状のみられなかつた成人例で、Feaglerら⁹⁾はリウマチ因子陽性で胸膜炎と多発性皮下結節を発症したが、全く関節症状を示さなかつた例を報告している。ほかに皮下結節のみが単独で出現した例も報告されている¹⁰⁾。これらは血管炎症状のみが前景に出た特殊な型のRAあるいはMRAとも考えられるが、その反面関節症状が明らかでなく、RAあるいはMRAの範疇に入るかどうか議論の余地を残している。われわれの症例では皮下結節はなかつたが、腸硬塞、四肢壊疽など血管症状を示し、後にRAに典型的な関節症状が出現して、悪性関節リウマチが顕性化したと考えられる。逆に関節症状を主症状とするRAにおいてかなりの頻度に血管病変が認められ、Schmidら¹¹⁾は31例中17例に動脈病変を、Duncanら¹²⁾は127例の入院RA患者の76%に何らかの関節外症状を認めたとしている。RAにおける血管病変は関節症状の長い経過の後に出現することが多いことは、リウマチ病変の結果とする方が考えやすいが、本症例および上記の関節症状の認められない“rheumatoid disease”においては、血管病変が疾患の原因と考えた方が考えやすいことを示すものであろう。

本例の生検による血管病変の組織学的検索では、大腿四頭筋生検中にみられた小血管で血管周辺に軽い細胞増多のみを認め、小腸穿孔部周辺の血管には特別な所見は得られなかつた。しかし、腓腹神経生検中にみられた小血管には内膜の増殖による内腔閉塞と軽度の細胞増多があり、厚生省MRA研究班病因分科会の提唱している分類法(表3)ではEp型にあてはまる。後に切断した壊死趾の小動脈には炎症所見は無く、中膜の肥厚による狭窄が認められ、恐らくは末梢抵抗の増大による反応性の肥大が考えられた。限られた生検材料のみによる検索ではあるが、多発神経炎を初発、主症状としている症例で、主として末梢神経周辺の血管に変化が認められたことは末梢神経栄養血管の選択的な病変による断血性障害に起因した多発神経炎と考えられる。

表3. 血管炎の分類(厚生省MRA 京極病因分科会長報告)

RA:	血管壁にリウマトイド結節様病変を示す壊死性血管炎。
Ra:	巨細胞出現を伴った汎動脈炎。
PN:	PN様フィブリノイド血管炎。
Pn:	内膜のみまたは血管壁の一部にフィブリノイド変性を伴った血管炎。
EA:	閉塞性動脈内膜炎。
Ep:	内膜の増殖のみ。
〈血管の太さ〉	
L:	腎弓状動脈以上の太さ。
M:	腎小葉間動脈に相当する太さ。
S:	腎細動脈に相当する太さ。

まとめ

46才、女性。多発神経炎に引き続き腸硬塞、四肢壊疽と全身の血管症状が発展したが、ステロイド投与により寛解を示し、その減量中発症約16ヵ月後に慢性関節リウマチによると考えられる関節症状が出現し、悪性関節リウマチと診断した症例を報告した。

文 献

- 1) Bevans, M, et al: The systemic lesions of malignant rheumatoid arthritis. *Amer J Med*, 16: 197, 1954.
- 2) Lewis, T and Pickering, GW: Observations upon maladies in which the blood supply to digits ceases intermittently or permanently, and upon bilateral gangrene of digits; observations relevant to so-called "Raynaud's disease." *Clin Sci* 1: 327, 1943/34.
- 3) Ellman, P and Ball, RE: "Rheumatoid disease" with joint and pulmonary manifestations. *Brit Med J* 2: 816, 1948.
- 4) 七川欽次, 他: 慢性関節リウマチにみられた下肢肢端壊死の一例。リウマチ 5: 279, 1965.
- 5) 東条 毅, 他: 血管炎を伴った慢性関節リウマチ(悪性慢性関節リウマチ)。最新医学 25: 1818, 1970.
- 6) 悪性関節リウマチ(MRA)診断の手引き, 厚生省特定疾患悪性関節リウマチ・結節性動脈周囲炎研究班 1973年度研究報告; 4, 1974.
- 7) 塩川優一, 岡田孝男: 悪性関節リウマチの4剖検例, 厚生省特定疾患, 悪性関節リウマチ・結節性動脈周囲炎研究班 1973年度研究報告; 41, 1974.
- 8) Om, P Ganda and Hubert I Caplan: Rheumatoid Disease Without Joint Involvement. *JAMA*, 338, Vol 228, No. 3 1974.
- 9) Feagler, JR, et al: Rheumatoid pleural effusion. *Arch Path* 92: 257, 1971.
- 10) Taranta, A: Occurrence of rheumatic-like subcutaneous nodule without evidence of joint or heart disease. *N Engl J Med* 266: 13, 1962.
- 11) Schmid, FR et al: Arteritis in Rheumatoid Arthritis. *Amer J Med* 30: 56, 1961.
- 12) Duncan, A et al: The extra-auricular Features of Rheumatoid Arthritis. A systemic analysis of 127 cases. *Amer J Med* 445, Vol 54, 1973.