臨床

慢性関節リウマチと全身性エリテマトーデスの 重複に、不全型Marfan症候群を合併した姉妹発症例

順天堂大学医学部内科（膠原病）

田内美津子◇ 安間美津彦 橋本 博史 広瀬 俊一

THE COEXISTENCE OF RHEUMATOID ARTHRITIS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS ACCOMPANIED WITH MARFAN SYNDROME (FORME FRUSTE) IN TWO SISTERS

Mitsuko TAUCHI, MD, Mitsuhiro YASUMA, MD, Hiroshi HASHIMOTO, MD
and Shunichi HIROSE, MD

Department of Medicine and Rheumatology, School of Medicine Juntendo University

概要 慢性関節リウマチ（RA）と全身性エリテマトーデス（SLE）の重複症例や、家族内発症例の報告は、膠原病の病因、疾患相互の臨床病態の関連性を解明する上で貴重と思われるが、我々はRAとSLEの重複に加えて不全型Marfan症候群を合併した姉妹発症例を経験した。症例は23才と21才の姉妹で他に同胞はなく、母親に甲状腺機能亢進症の既往を認めた他、血縁に自己免疫疾患、Marfan症候群を認めなかつた。2症例はそれぞれ13才、16才で多発関節痛を初発として発症し、入院時ともに指骨間関節、膝、手、肘、足関節等の疼痛と腫脹を訴え、当該骨にX線所見でstage IVの所見を示した。検査所見とともにRAHA test, RA test, LE cell, 抗核抗体、直接および間接Coombs testが陽性で血色素尿を認め、腎生検組織所見で姉にfocal lupus nephritis、妹にmembranous lupus nephritisが認められた。また心臓超音波検査で肺に僧帽弁の粘液腫様変化、妹に僧帽弁逸脱があり、体長測定でともにmetacarpal indexの増加(8.5以上)を認めたが眼科的異常を示さなかつた。家族内因子の検索は母親にRAHA test, RA test, microsome testが陽性で、母親と姉妹にHLA-BW 35、母親と妹にHLA-DR4を認めた。この様に本症例は膠原病の家族内発症、疾患群の臨床病態の関連に加えて、疾患の場を同じくする自己免疫疾患と先天性collagen代謝異常の関与も考えられるMarfan症候群との関連等、数々の示唆に富む貴重な症例と考えられた。

緒 言

膠原病の代表的疾患である慢性関節リウマチ（RA）と全身性エリテマトーデス（SLE）は、それぞれの臨床病態の研究に加え、重複例や相互の家族内発症の検索により、2疾患の病因論や遺伝学的背景における関連性も検討され続けているが、未だ不明な点も多い。また最近HLA抗原の検索により、2疾患とHLA抗原との相関、さらにSLEでは補体欠損等の臨床症状と特定のHLA haplotypeとの相関を示す報告¹⁾なども散見され

る様になった。今回著者らはRAとSLEが重複し、さらに先天性collagen代謝異常の関与も考えられているMarfan症候群をも合併した姉妹発症例という極めて希有な症例を経験したのを機会に、RAとSLEの重複症例における当教室例の検討を含めて報告する。

症 例

症例1： CK, 23才、女、無職。
主訴： 多発関節痛、高熱。
家族歴： 母は甲状腺機能亢進症、妹は後述。
既往歴： 特記事項なし。
現病歴： 昭和48年（13才）左手関節痛と高熱

〔昭和59年11月27日受稿〕

表 1. 入院時検査成績

*CBC	CK	SK	*Serological test	CK	SK
WBC (/mm ³)	3600	5300	CRP	1+	6+
Hb (g/dl)	7.1	7.6	D-Coombs	+	+
RBC (×10 ⁶ /mm ³)	340	411	ID-Coombs	+	+
Ht (%)	22.1	24.3	microsome test	10 ² X	80 ² X
Plat. (×10 ⁴ /mm ³)	28.5	42.3	thyroid test	10 ² X	80 ² X
Ret. (%)	17.0	10.0	RAHA test	>40960X	10240X
*ESR (mm/hr)	138	70	RA test	2+	2+
*Blood chemistry			LE test	+	—
Al-p (IU/l)	7.0	6.0	LE cell	+	+
GOT (—)	25	9.0	STS	—	—
GPT (—)	15	5.0	ANA	640X	160X
LDH (—)	338	307	Anti DNA (U/ml)	>150	1.6
BUN (mg/dl)	35	17	Anti SS-A	+	—
Creat. (—)	0.8	0.3	Anti SS-B	—	—
U-A (—)	9.3	3.3	Anti RNP	—	—
T-Bil (—)	0.2	0.3	Anti Sm	—	—
D-Bil (—)	0.1	0.1	CH50	≤20.0	24.5
Fe (μg/dl)	54	38	C3 (mg/dl)	27	71
T-P (g/dl)	7.6	7.0	C4 (—)	6	25
Al-b (%)	39.4	48.6	ICX (μg/ml)	31.9	3.3
glo-α ₁ (—)	3.2	4.4	*Urinalysis		
-α ₂ (—)	8.6	9.1	proteinuria (g/day)	0.6	—
-β ₂ (—)	7.2	9.5	glucoseuria	—	—
-γ (—)	41.6	28.4	hemoglobinuria	+	+
IgG (mg/dl)	4400	2960	sediment		
IgA (—)	513	775	-RBC (/h.p.f)	large.n	1-5
IgM (—)	812	290	-WBC (—)	5-10	1-5
			cast	telescoped	—

が出現して以来、両膝、両足、手指節基節骨(PIP)および中手指節(MP)の各関節の疼痛と腫脹が続いて出現し、某病院にて若年性関節リウマチの診断を受け、ステロイド薬、金剤および非ステロイド系抗炎症剤(NSAIDs)の投与を断続的に受けたが、関節症状や朝のこわばりは軽快せず、時々抗生物質不応の高熱が出現するもRaynaud症状、口腔内潰瘍または紅斑等の出現はなかつた。昭和58年5月当科受診し、精査入院となった。

入院時現症：身長165cm、体重39kg、体温39.2℃、血圧120/74mmHg、脈拍84/min整、眼検結膜に貧血を認め、眼球結膜に黄染なく、胸部聴診所見で心基部にLevine 2/6の収縮期雑音を聴取した。腹部所見で右肋骨弓下3横指の肝腫と左肋骨弓下4横指の脾腫を認めた。また全MPおよびPIP関節、両手、両膝、両足、右肘関節の腫脹を示した。リウマチ結節を認めず、表右リンパ節の腫脹、神経学的異常および眼科的検査による屈折異常、眼底または水晶体の異常は認めなかつた。

入院時検査所見(表1)：白血球数3600/mm³(Stab 12.6%, Seg 40.3%, Eo 3.8%, Ba 2.0%, Mo 1.0%, Lym 40.9%)と軽度減少し、Hb 7.1 g/dl、赤血球数340×10⁴/mm³と貧血があり、血沈の高度亢進を認めた。血液生化学検査ではBUN、尿

図1. 2症例の手骨X線所見。指骨間関節、手根骨に骨破壊像と一部骨性強直を認めた(stage IV)。

酸の軽度上昇、血清鉄の低下、血清蛋白泳動でγ-globulin分画の著増と各immunoglobulin classの増量を認めた。血清学的検査では直接および間接Coombs testが陽性、RAHA testとRA testが共に強陽性、LE testとLE細胞現象が陽性、抗核抗体は640倍(homogeneous pattern)で、抗DNA抗体は150U/ml以上(正常10U/ml以下)と高値を示し、抗SS-A抗体も陽性であつた。血中免疫複合体(C₁q結合能)も31.9μg/ml(正常1.5μg/ml以下)と著増し、血清補体価はCH50、C3、C4のいずれも著減していた。また末梢血染色体に異常は見られなかつた。尿検査所見では0.6g/dの蛋白尿、血色素尿、多数の赤血球沈査と各種尿円柱を認めた。

両手X線所見(図1)：全体に骨粗鬆が強く、PIP、MP関節および手根骨に骨びらんと囊胞様骨破壊を多数認め、一部の手根骨に骨性強直を認めたため、stage IVと診断した。

腎生検組織所見：1. 光顕所見(HE染色)(図2)、腎糸球体には核崩壊を伴った部分的な壊死像が見られ、血栓形成が認められたが明らかなwire loop lesionは見られなかつた(focal lupus ne-

図2. 姉：腎生検組織光顕所見（HE染色）。糸球体には一部核崩壊を伴った壊死像と血栓形成がみられた。

phritis with active lesion, WHO class III).

2. 蛍光抗体所見. mesangium領域にIgGの沈着と毛細血管壁に沿ったIgG, IgMおよびC₁qの沈着が認められた。

心臓超音波（UCG）所見：僧帽弁前尖の後交連から中央にかけて、粘液腫様の隆起状変化を認め、Marfan症候群の弁変化が示唆された。

臨床経過：以上の臨床症状および検査所見より、RAのアメリカリウマチ協会診断基準より classical RAと診断した。またSLEの改訂診断基準²⁾より、1) 0.5g/d以上の蛋白尿と細胞円柱、2) 白血球数減少、リンパ球数減少、3) 抗DNA抗体高値、LE細胞陽性、4) 抗核抗体陽性から確診した。また体型異常に関しては体長測定により metacarpal indexが8.5以上（9.1）に増加していること、UCG異常所見より McKusickの診断基準¹⁴⁾から眼症状を欠く不全型Marfan症候群と診断した。治療はRAに対する影響を考慮し、prednisolone 20mg/d, azathioprine 40mg/dの投与に血漿交換療法を併用したところ、下熱と関節症状の軽減、血沈、CRPと抗DNA抗体価および血清γ-globulin値の改善を認め、現在経過観察中である。

症例2：SK, 21才, 女, 無職。

主訴：多発関節痛。

家族歴：母, 姉は前述。

既往歴：特記事項無し。

現病歴：昭和53年（16才）左手関節痛と腫脹

が出現し、それ以後左肘関節、両膝、両足関節の疼痛と腫脹が続いて出現した。某病院にてRAの診断を受け、NSAIDs, 漢方薬の投与を受けていたが、昭和56年頃よりPIP, MP関節の疼痛と腫脹が進展し、抗生物質不応の高熱と口腔内潰瘍が時として出現する様になり、昭和58年5月精査のため入院となった。紅斑, Raynaud症状の出現は無く、D-penicillaminの投与歴も無かった。

入院時現症：身長175cm, 体重47kg, 体温37.2℃, 血圧100/62mmHg, 脈拍82/min整。眼瞼結膜に貧血を認め、眼球結膜に黄染なく、胸部聴診所見で心基部にLevine 2/6の収縮期雑音を聴取した。腹部所見で左肋骨弓下1横指の脾腫を認めた。また左第1, 2, 3, 右1, 2 MP関節, 両手, 両肘, 両膝, 両足関節に腫脹と圧痛を認めたが、リウマチ結節はなく、表在リンパ節の腫脹、神経学的異常および眼科的検査にて異常を認めなかった。

入院時検査所見(表1)：Hb 7.6g/dl, 赤血球数 $411 \times 10^4/\text{mm}^3$ と貧血があり、白血球数 $5300/\text{mm}^3$ (stab 10.4%, seg 56.8%, Eo 5.3%, Ba 3.0%, Mo 2.1%, Lym 22.4%)で、血沈は著明に亢進していた。血液生化学検査では血清鉄が減少し、血清蛋白泳動ではγ-globulin分画の上昇とIgG, IgM classの増加を認めた。血清学的検査ではCRPが強陽性、直接および間接Coombs test, microsome test, thyroid testが陽性、RAHA test, RA testが強陽性だった。抗核抗体は160倍 (homogeneous pattern), 免疫複合体は $3.3 \mu\text{g/ml}$ と軽度上昇していた。血清補体価はCH50が低下していたが、C3, C4値は正常域だった。また尿検査所見で血色素尿が見られ、末梢血染色体検査は正常だった。

両手X線所見(図1)：姉と同様に骨粗鬆が強く、PIP, MP関節の骨びらん、手根骨に嚢胞様変化と一部骨性強直を認め、stage IVと診断した。

腎生検組織所見：1. 光顕所見（PAM染色）(図3)。糸球体基底膜に散在性の泡沫状から蜂巢状所見が見られ、基底膜外側の不整と合わせて epimembranous changeの変化が主に認められた

図3. 妹：腎生検組織光顕所見（PAM染色）。糸球体基底膜の泡状～蜂巢状変化と外側縁の不整がみられた。

(membranous lupus nephritis, WHO class V).

2. 蛍光抗体所見. 毛細血管壁にIgGとC₁qのgranular depositsを認めた。

心臓超音波所見：僧帽弁の前尖は長く、後交連で粘液水腫様変化があり、僧帽弁の逸脱も認められた。

臨床経過：以上の臨床症状、検査所見より症例1（姉）と同様の診断基準に照会した結果、definite RAに加えて、1) 口腔内潰瘍の既往、2) リンパ球数減少、3) LE細胞現象、4) 抗核抗体陽性の所見よりSLEを確診した。また体長測定から、metacarpal indexの8.5以上(9.6)の増加、UCG異常所見より姉同様不全型Marfan症候群と診断した。治療はSLEとして臨床症状が軽度であるためsteroid療法は行わず、NSAIDsの投与と血漿交換療法を併用したところ、関節症状の軽減と血沈、CRPおよび血清γ-globulin値の改善が見られ、経過観察中である。

考 案

今回報告した症例は、RAとして典型的な骨浸潤性病変を持ち、classicalまたはdefinite RAと診断されながら臨床所見、免疫血清学的検査および腎生検所見でRAに加えてSLEの合併を考えさせられた姉妹発症例である。また両親は近親婚でなく、他に同胞はいない。2症例の臨床病態は発症年齢、出現した自己抗体の種類、腎生検組織所見等に若干の相違を認めたが、共にRAの診断基準

表2. HLA haplotype

父		母	
A	24	24	2 RA test: +
B	52	35	35 RAHA test: 160X
C	7	3	3 microsome test: 807X
DR	2	4	2
姉		妹	
A	24	24	24
B	52	35	35
C	3	3	3
DR	2	2	4

およびSLE改訂診断基準を満たした。鑑別診断として白血球減少、多彩な自己抗体出現と脾腫より考えられたFelty症候群は腎生検所見で2症例に典型的なSLEの腎病変を認めた事より鑑別し、Felty症候群とSLE合併の可能性は白血球減少がlymphocytopeniaを主体とし、下腿潰瘍等の関節外症状を欠き、再発性難治性感染症も見られないことより否定した。

ところで膠原病の家族内発症の研究はSLEで詳細に検討され、Davisら³⁾の一卵性双生児姉妹例の報告、Brunjesら⁴⁾の4家系10例の解析などによりSLEの遺伝的背景が注目されていたが、近年の各種膠原病とHLA抗原との関連に対する研究報告で、RA患者群のHLA haplotypeでDR4の出現相対危険率がcontrol群に対して、人種、地域にはほぼ無関係に上昇していることが知られている。しかしながらSLE患者群においては、ヨーロッパ白人間で、HLA haplotype A1, B8およびDR3にて2～3倍の出現相対危険率の上昇を示す報告⁵⁾や、北米白人間のSLE患者群ではDR2の出現相対危険率の上昇の報告⁶⁾もあり、白人間でも地域によつて一定しない。また日本のSLE患者群ではDR4の出現相対危険率の増加の報告⁷⁾や反対に減少の報告⁸⁾もあり、他のHLA haplotypeではcontrol群に比較して統計的有意差を示す報告は無かったが、当教室例の検討ではRAとDR4、SLEとDR2との相関性を認めている⁹⁾。本症例の両親を含めたHLA haplotypeの検索では、RAと関連すると考えられるDR4は母親由来で妹に出現し、補

体成分のC4欠損との関連が注目されるBW 35は両症例に母親由来で存在したが、検査所見上患者、母親ともC4欠損は認められなかった。また文献上SLEの家族内発症の頻度は2～5%¹⁰⁾¹¹⁾とされ、他の自己免疫疾患の家族内発症率も高いとされている。本症例でも母親に甲状腺機能亢進症の既往があり、microsome test, RAHA testおよびRA testが陽性であったが、現在顕性の臨床症状は出現していない。この様に本症例の家系には、自己免疫疾患発症の素因、遺伝学的背景が存在しているものと思われる。さらに興味深いことには、本症例にRAとSLEの重複を認めたことである。RAとSLEの重複はTooneら¹²⁾の報告以来、幾つかの報告が散見されるが、僅少例のため統計学的検索がなされていない。そこで当教室例における大畠らの報告¹³⁾を引用すると、SLE 460例中明らかにRAとSLEの重複を認めたものは本症例を含めて5例(1.1%)であった。それらの臨床症状は、腎障害および関節炎が全例にみられ、溶血性貧血(4例/5例)、脱毛(4例/5例)、口腔内潰瘍(3例/5例)を認める症例が多く、反対にRaynaud現象を呈した例はなく、日光過敏症、中枢神経障害および漿膜炎(各1例/5例)も少なかった。検査所見では全例血沈の亢進が著しく、RAHA test, RA testおよびLE testは強陽性を示し、CH50は4例/5例が低値を示した。抗核抗体(蛍光抗体間接法)は3例/5例が640倍以上でperipheralまたはhomogeneous patternを示し、抗DNA抗体は3例/5例で50U/ml以上：正常10U/ml以下の高値を示した。他の自己抗体の出現頻度やHLA haplotypeに特徴は見られず、以上の様にRAとSLEの重複症例の臨床および検査所見は、RAまたはSLEの特徴病変を兼ねそなえた所見であった。またこの2症例の加えて貴重な点は、不全型Marfan症候群を合併していたことである。診断はMckusickの診断基準より骨格異常(metacarpal indexの増加)と心血管異常(UCG所見にて姉妹の僧帽弁の粘液腫様変化、妹の僧帽弁逸脱)を認め、眼症状と常染色体優性遺伝形式を欠いていることからそれぞれ不全型(forme fruste)の単発例と診

断した。尿中hydroxyprolineの代謝は2例とも正常であった。Marfan症候群は本来遺伝的浸透度の高い疾患で、本症例の様な単発例または突然変異例は15%程度とされ¹⁴⁾、比較的まれである。またこの疾患は先天性collagen代謝異常を示唆する考えもあり^{15)~17)}、免疫異常を基盤とするRA, SLEまたはその重複例などの膠原病との合併に関する報告は未だ無く、病因や遺伝的背景の関連の有無もまた不明であるが、今後分子レベルのcollagen代謝とそれに影響を与える免疫異常との関連を含めて検索を行なっていく予定である。

文 献

- 1) Berliner SA, et al: Familial systemic lupus erythematosus and C4 deficiency. *Scand J Rheumatology* 10: 280, 1981.
- 2) Tan EM, et al: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25: 1271, 1982.
- 3) Davis MW, et al: Disseminated lupus erythematosus in identical twin sisters associated with diabetes mellitus in one case. *J Miss State Med Assoc* 48: 446, 1951.
- 4) Brunjes S, et al: Familial systemic lupus erythematosus. *Amer J Med* 38: 798, 1965.
- 5) Black CM, et al: HLA antigens and Bf allotype in SLE: Evidence for association being with specific haplotype. *Tissue Antigens* 19: 115, 1982.
- 6) Reinersten JL, et al: Family studies of B lymphocyte alloantigens in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 9: 253, 1982.
- 7) Sacurami S, et al: HLA-DR specificities among Japanese with several autoimmune diseases. *Tissue Antigens* 19: 129, 1982.
- 8) Kameda S, et al: HLA antigens of patients with systemic lupus erythematosus in Japan. *Tissue Antigens* 20: 221, 1982.
- 9) 橋本博史, 他: 膠原病とHLA抗原について. *日内会誌* 73: 218, 1984.
- 10) Dubois EL: *Lupus erythematosus*. 2nd ed, McGraw-Hill Book Co, New York, 1966.
- 11) Huges GRV, et al: Genetics of systemic lupus erythematosus. *Brit Med J* 286: 416, 1983.
- 12) Toone E, et al: The LE cell in rheumatoid arthritis. *Amer J Med Sci* 240: 599, 1960.
- 13) 大畠規子, 他: 手の変形を伴うSLEについて—Jaccoud様関節炎を伴うSLEとSLE-RA overlap例の比較検討(抄録). *リウマチ* 23: 494, 1983.

- 14) McKusick VA: Heritable disorders of connective tissue. 5th ed, V Mosby Company, Saint Louis, 1972.
 - 15) Jones CR, et al: Urinary hydroxyproline excretion in Marfan's syndrome as compared with age matched controls. Proc Soc Exp Biol Med 116: 931, 1964.
 - 16) Macek M, et al: Study on fibroblasts in Marfan's syndrome. Humangenetik 3: 87, 1966.
 - 17) Lamsberg SJ, et al: Synthesis and degradation of hyaluronic acid in the cultured fibroblasts of Marfan's disease. J Clin Invest 52: 2428, 1973.
-