

●症 例

心嚢水, 胸水貯留を契機に診断し得た関節リウマチ合併
amyloid light-chain アミロイドーシスの1例三輪 聖^{a,*} 加藤 史照^a 勝又 萌^a
松山 亘^a 笠松 紀雄^a 須田 隆文^b

要旨：症例は70歳，女性．関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）関連間質性肺疾患に対するプレドニゾン（prednisolone：PSL）治療中に労作時呼吸困難を主訴に来院した．胸部単純CTを再検査したところ，心嚢水および胸水貯留の増加や腋窩・縦隔リンパ節の増大がみられた．腋窩リンパ節生検の結果，Congo red 染色陽性の好酸性無構造物の沈着を認め，血清IgG λ型M蛋白陽性等からIgG L鎖によるRA合併amyloid light-chain（AL）アミロイドーシスと診断した．RAに合併したALアミロイドーシスは稀であり，貴重と考えられ報告する．

キーワード：関節リウマチ，非AAアミロイドーシス，ALアミロイドーシス
Rheumatoid arthritis (RA), Amyloid A (AA)-negative amyloidosis,
Amyloid light-chain (AL) amyloidosis

緒 言

アミロイドーシスは全身臓器に線維状のアミロイド蛋白が沈着し臓器障害をきたす疾患群で，全身性アミロイドーシスと，ある臓器に限局した限局性アミロイドーシスに区分される¹⁾．全身性の病型には免疫グロブリンL鎖に由来するamyloid light-chain（AL）アミロイドーシスや関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）などの慢性炎症性疾患による続発性amyloid A（AA）アミロイドーシス，家族性アミロイドーシス，透析アミロイドーシス等がある．

今回，我々は心嚢水，胸水貯留の増悪を契機に診断したRA合併ALアミロイドーシスの症例を経験した．RAに合併するアミロイドーシスはAAアミロイドーシスが大半を占め²⁾，ALアミロイドーシス合併の報告例は稀である．ALアミロイドーシスは心病変のため致命的な経過に至ることが多い予後不良な疾患であり³⁾⁴⁾，早期の診断・治療が望まれる．診断・治療に難渋した本症例は貴重と考えられ報告する．

症 例

患者：70歳，女性．

主訴：労作時呼吸困難．

既往歴：51歳 RA，69歳 RA 関連間質性肺疾患．

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし，アレルギー歴なし．

内服薬：プレドニゾン（prednisolone：PSL）5mg/day，タクロリムス（tacrolimus）1.5mg/day，サラゾスルファピリジン（salazosulfapyridine）1,000mg/day，セレコキシブ（celecoxib）200mg/day，ランソプラゾール（lansoprazole）15mg/day，フロセミド（furosemide）20mg/day．

現病歴：51歳時にRAと診断され，近医内科を通院中であつた．PSL（開始時期不明），サラゾスルファピリジン（開始時期不明），メトトレキサート（methotrexate，20XX-18年より），タクロリムス（20XX-13年より），エタネルセプト（etanercept，20XX-13年より）で治療されたが，病勢は不安定であつた．トシリズマブ（tocilizumab，20XX-7年より）の開始により関節痛などの自覚症状や血清学的な炎症所見は良好となつた．20XX-1年7月に細菌性肺炎が発症しトシリズマブは中止となつたが，その後も増悪なく経過した．20XX年でSteinbrocker分類stage III，米国リウマチ学会機能障害度分類class IIIであつた．

20XX年3月咳嗽と発熱，労作時呼吸困難から当院へ紹介となつた．胸部CTで右下葉に広範なすりガラス陰影

連絡先：三輪 聖

〒432-8580 静岡県浜松市中区富塚町328

^a 浜松医療センター呼吸器内科

^b 国立大学法人浜松医科大学内科学第二講座

*現所属：聖隷三方原病院ホスピス科

(E-mail: mw.satoru@gmail.com)

(Received 15 Oct 2019/Accepted 9 Jan 2020)

表1 入院時検査所見

Hematology		Biochemistry		Right pleural effusion	
WBC	8,040/ μ L	TP	6.3 g/dL	WBC	1,570/ μ L
Neu	74.7 %	Alb	2.9 g/dL	Neu	21 %
Eos	1.5 %	AST	23 U/L	Lym	51 %
Bas	0.6 %	ALT	18 U/L	M Φ	23 %
Lym	17.5 %	LDH	287 U/L	pH	7.48
Mon	5.7 %	ALP	277 U/L	TP	2.5 g/dL
RBC	489 \times 10 ⁴ / μ L	CPK	122 U/L	LDH	98 U/L
Hb	13.8 g/dL	CPK-MB	14.8 U/L	ADA	7.2 IU/L
Ht	42.4 %	T-bil	0.58 mg/dL	Glucose	110 mg/dL
Plt	32.3 \times 10 ⁴ / μ L	BUN	14.8 mg/dL	Cytology	class I
		Cr	0.65 mg/dL	Bacteria	negative
		Na	142.7 mmol/L	Mycobacteria	negative
		K	3.9 mmol/L		
		Cl	108.1 mmol/L	Urinalysis	
		Ca	8.4 mg/dL	pH	5
		P	3.6 mg/dL	Protein	(1+)
		NT-proBNP	842 pg/mL	Glucose	(-)
		hs-cTnI	31.3 pg/mL	Occult blood	(1+)
				Ketone bodies	(1+)
		Tumor markers		Urobilinogen	(\pm)
		sIL-2R	410 U/mL	WBC	1~4 /HPF
		Pro-GRP	34 pg/mL	RBC	30~49 /HPF
		CYFRA	<1.0 ng/mL		
Serology					
CRP	1.58 mg/dL				
IgG	1,713 mg/dL				
IgA	93 mg/dL				
IgM	77 mg/dL				
ANA	< \times 20				
RF	11 IU/mL				
Anti-CCP Ab	< 0.6 U/mL				
PR3-ANCA	< 1.0 U/mL				
MPO-ANCA	< 1.0 U/mL				
KL-6	230 U/mL				
SP-D	25.2 ng/mL				

がみられ、気管支鏡検査で実施した肺胞洗浄液ではリンパ球優位の細胞数上昇を認めた。培養結果や血清学的評価等よりRA関連間質性肺疾患と臨床診断しPSL 30mg/dayを開始した。薬剤性肺炎の可能性を否定できなかったため、メトトレキサートを同時に中止とした。自覚症状や陰影は軽快し5mg/dayまで漸減したが、初診時に指摘されていた少量の心嚢水や胸水は緩徐ながら増加していた。20XX年8月頃より労作時呼吸困難が再度出現し、胸部単純CTを実施したところ、肺病変の悪化はなかったが心嚢水や両側胸水の増加、腋窩や縦隔リンパ節の腫大を認めた。膠原病や薬剤に伴う漿膜炎、心不全等を疑い、利尿薬やPSLの増量、他薬剤変更・中止等を実施したが効果は得られなかった。20XX年11月労作時呼吸困難の増悪から当科を予約外受診となり、精査加療目的に入院となった。

受診時現症：身長158.0cm、体重62.0kg（20XX年3月62.2kg、4月58.7kg）、体温36.6 $^{\circ}$ C、血圧127/77mmHg、脈拍95回/min・整、SpO₂96%（室内気）。両側で腫大した腋窩リンパ節を触知した。胸部聴診では両側下肺野の呼吸音は低下していた。心雑音は聴取せず、腹部は平坦・軟で圧痛はなく、肝臓や脾臓は触知しなかった。また下痢などの消化器症状はなかった。大関節や小関節における発赤や腫脹、疼痛はなかったが、手指関節の変形や尺側偏位がみられた。皮膚所見や感覚障害はなかつ

た。両側下腿浮腫がみられた。

入院時検査所見（表1）：血液検査ではCRP 1.58mg/dL、NT-proBNP 842pg/mL、hs-cTnI 31.3pg/mLと上昇を認めた。RF 11IU/mLや抗CCP抗体<0.6U/mL、sIL-2R 410U/mLであり、他自己抗体や腫瘍マーカーと同様に上昇はなかった。右胸腔穿刺では滲出性パターンでリンパ球優位であった。糖の低下はなく、異型細胞は検出されず、細菌培養も陰性であった。

胸部単純X線写真：心胸郭比70%、両側胸水貯留を認めた。

胸部単純CT（図1A,B）：間質性陰影は消失していたが、両側性胸水や心嚢水の貯留は増悪していた。腋窩や縦隔リンパ節の腫大を認め、前回と比して軽度増大していた。

心電図：HR 87bpm、不完全右脚ブロック、四肢誘導低電位。

心臓超音波検査：左室駆出率76%、下大静脈21mm、三尖弁閉鎖不全症II $^{\circ}$ 、三尖弁逆流圧較差29mmHg。心嚢水貯留。心筋内に不均一な顆粒状の高輝度エコー領域を認めた。

臨床経過：RA性心外膜炎・胸膜炎を疑ったが、すでにPSLや免疫抑制剤による治療中であり臨床経過からRAの活動性は低いと判断した。胸水検査では異型細胞の検出や感染症を疑う所見はなく、治療抵抗性の心嚢

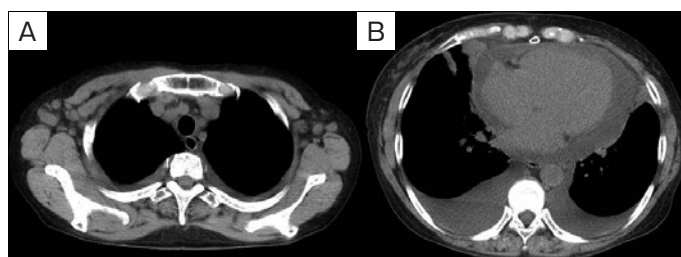


図1 胸部単純CT所見. (A) 縦隔リンパ節や腋窩リンパ節腫大を認めた. (B) 心嚢水および両側胸水貯留の増悪を認めた.

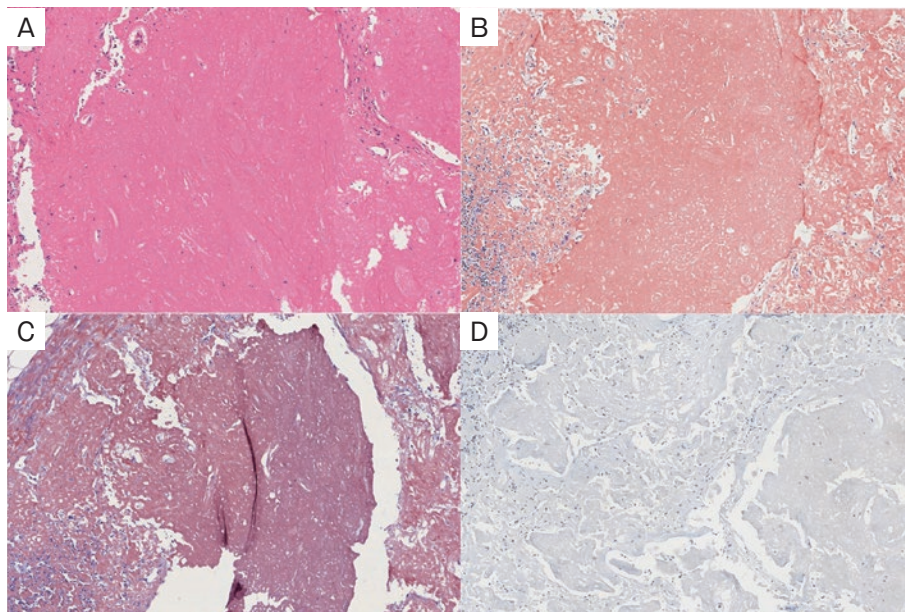


図2 腋窩リンパ節生検の病理組織学的所見. (A) Hematoxylin-eosin (HE) 染色. 好酸性の無構造物を認めた. (B) Congo red 染色. 沈着物は赤橙色に染色された. (C) KMnO_4 処理. 処理に対して抵抗性であった. (D) Amyloid A 染色. 陰性であった.

水・胸水貯留に対して原因の特定に至らず診断に苦慮した. 他原因疾患としてリンパ増殖性疾患やアミロイドーシスを鑑別に挙げ, 腫大した腋窩リンパ節の生検を実施したところ, 好酸性無構造物の沈着を認めた. Congo red 染色が陽性で KMnO_4 処理により染色性は消失しなかったことや amyloid A 染色が陰性であったことから非 AA アミロイドーシスと診断した (図2A~D). また上部消化管粘膜においても同様のアミロイドの沈着を認めた. 血清免疫電気泳動で血清 IgG λ 型 M 蛋白が陽性であり, 血液検査において IgG 1,713mg/dL, λ 型免疫グロブリン遊離 L 鎖 (free light chain : FLC) 136.0mg/L (正常値 : 5.7~26.3), κ 型 FLC 11.2mg/L (正常値 : 3.3~19.4), κ/λ 比 0.08 (正常値 : 0.26~1.65) であったことから RA 合併 AL アミロイドーシスと診断した. 尿中 Bence Jones protein λ 型 M 蛋白は陽性であったが, 骨髄穿刺では形質細胞の増加はなく, AL アミロイドーシスの原因疾患に多

い多発性骨髄腫の診断には至らなかった. 臨床経過や心臓超音波検査等より心嚢水や胸水は心アミロイドーシスに伴う心不全と判断し, フロセミドやカルペリチド (carperitide) 等による治療を実施した後に化学療法を目的に血液内科へ転科となった. ボルテゾミブ (bortezomib) + デキサメタゾン (dexamethasone) による化学療法を開始したが, 1 コースが終了した後に心アミロイドーシスに起因する失神症状や難治性心房粗動, 左室拡張障害の進行に伴う心不全の増悪により全身状態が急速に悪化した. 心嚢穿刺や除細動, 抗不整脈薬, カテーテルアブレーション等による治療により軽快したが, activities of daily living (ADL) の低下等から化学療法の継続は困難となった.

考 察

本症例では, 治療抵抗性の心嚢水・胸水貯留に対して

原因の特定に苦慮し、積極的に組織診断を行うことでRA合併ALアミロイドーシスと診断し得た。ALアミロイドーシスの診断には本来アミロイド蛋白に対する特異抗体を用いた免疫組織染色が重要であるが、精度が担保された抗体が確保できなかったため実施が困難であった。そのため非AAアミロイドーシスの範疇である可能性はあったが、病理医や血液内科医、循環器内科医と協議し、血清IgG λ型M蛋白陽性とλ型FLC高値から臨床的にALアミロイドーシスと診断した。

RAに合併するアミロイドーシスはAAアミロイドーシスが多く、その頻度としては約10%とされる²⁾⁵⁾が、一方でALアミロイドーシスを合併した報告例は少ない⁶⁾。AAアミロイドーシスは炎症性サイトカインにより産生された血清アミロイドAを前駆蛋白するAA蛋白が臓器に沈着することで発症するが、ALアミロイドーシスは骨髓内で増殖した異常形質細胞により産生されるモノクローナルな免疫グロブリンL鎖がアミロイド蛋白として沈着することで生じる。稀な形質細胞性疾患であり多発性骨髓腫の10~15%に合併するとされるが、本症例では多発性骨髓腫の合併はなかった。RAが血液悪性疾患のリスク因子とされている⁷⁾ことから、多発性骨髓腫やアミロイドーシスの前駆病態とされるmonoclonal gammopathy of undetermined significanceが背景に存在していた可能性が考えられたが、実際にはどのような機序が関与していたかは明らかではないため今後の症例の蓄積が望まれる。

ALアミロイドーシスの臓器障害部位は腎臓(74%)、心臓(60%)、肝臓(27%)、末梢神経(22%)、自律神経(18%)、消化管(8%)と報告され⁸⁾、無治療症例における生存期間中央値は13ヶ月と予後不良である。心アミロイドーシスはAAアミロイドーシスでは2%程度にしかみられないが、ALアミロイドーシスでは合併例が多く、拡張機能障害や刺激伝導系障害、心室性不整脈等から致死的な経過に至ることが多い。本症例でも診断時にはすでに心アミロイドーシスに伴う不整脈や心不全を有し、その後の疾患コントロールにおいて非常に難渋した。原疾患の治療によりアミロイド蛋白の産生抑制に加え、組織に沈着したアミロイド蛋白の分解・消失が得られることが報告されていることから早期診断・治療が重要と考えられた⁹⁾。

日常診療においてアミロイドーシスを初診時に診断された割合は7.6%と少なく、37.1%が症候の出現から診断までに1年以上を要したという報告¹⁰⁾があり、まずアミロイドーシスを疑うことが大切である。呼吸器科医がRA関連肺疾患や抗酸菌症の併発等のためRA患者を診察

する機会が多くなっており、本症例のような治療抵抗性の心嚢水や胸水貯留があれば、ALやAAを問わずアミロイドーシスの合併も鑑別に挙げ、積極的な精査を行うことが重要と考えられた。特に心アミロイドーシスを併発した場合には致死的な経過に至ることを十分に認識するべきである。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：須田 隆文：講演料(日本ベーリンガーインゲルハイム、アストラゼネカ、中外製薬、塩野義製薬)、研究費・助成金(日本ベーリンガーインゲルハイム、アストラゼネカ、ノバルティスファーマ、小野薬品、中外製薬)、奨学(奨励)寄付(日本ベーリンガーインゲルハイム)。他は本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) Sipe JD, et al. Nomenclature 2014: amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid* 2014; 21: 221-4.
- 2) Nakamura T. Clinical strategies for amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2008; 18: 109-18.
- 3) Banypersad SM, et al. Updates in cardiac amyloidosis: a review. *J Am Heart Assoc* 2012; 1: e000364.
- 4) Lachmann HJ, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 2361-71.
- 5) 奥田恭章. 慢性炎症性疾患と反応性AAアミロイドーシス. *医のあゆみ* 2016; 258: 653-9.
- 6) Ueno T, et al. AA-negative and kappa-positive amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Intern Med* 2016; 55: 2491-5.
- 7) Raheel S, et al. Risk of malignant neoplasm in patients with incident rheumatoid arthritis 1980-2007 in relation to a comparator cohort: a population-based study. *Int J Rheumatol* 2016; 2016: 4609486.
- 8) Obici L, et al. Clinical aspects of systemic amyloid diseases. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1753: 11-22.
- 9) Katoh N, et al. Marked and rapid regression of hepatic amyloid deposition in a patient with systemic light chain (AL) amyloidosis after high-dose melphalan therapy with stem cell transplantation. *Intern Med* 2014; 53: 1991-5.
- 10) Lousada I, et al. Light chain amyloidosis: patient experience survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Adv Ther* 2015; 32: 920-8.

Abstract**A case of amyloid light-chain amyloidosis associated with rheumatoid arthritis**

Satoru Miwa^{a,*}, Fumiaki Kato^a, Megumi Katsumata^a,
Wataru Matsuyama^a, Norio Kasamatsu^a and Takafumi Suda^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, Hamamatsu Medical Center

^bSecond Division, Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

* Present address: Departments of Hospice, Seirei Mikatahara General Hospital

A 70-year-old woman who was undergoing prednisolone treatment for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease visited our hospital because of dyspnea on exertion. Chest unenhanced computed tomography revealed pericardial effusion, pleural effusion, and enlarged axillary and mediastinal lymph nodes. The axillary lymph node biopsy demonstrated amyloid A (AA)-negative amyloidosis. Based on the concomitant increase in serum IgG- λ type free light chain, we diagnosed her with amyloid light-chain (AL) amyloidosis in association with rheumatoid arthritis. We report this rare case of AL amyloidosis associated with rheumatoid arthritis.