

◎症 例

経過中に低蛋白血症をきたし抗リウマチ剤の
関与が疑われた慢性関節リウマチの1症例貴谷 光, 光延 文裕, 御船 尚志, 岡崎 守宏,
谷崎 勝朗

岡山大学医学部附属病院三朝分院内科

要旨：症例は52歳女性で、慢性関節リウマチ（RA）はclassical, stage IV, class 2であった。症状は進行性で加療を行うも改善がみられなかった。平成元年11月RA症状の増悪のための再入院後、Penicillamine 100～200mg, Sulfasalazine 500mgを合せて投与を行ったところ、血沈、CRP等の検査所見は改善傾向を示したが入院時には正常値であった血清蛋白量がその後5.1g/dlまで低下し、下肢浮腫が出現、その後さらに血清蛋白量は4.1g/dlにまで減少した。治療により蛋白量は5.8g/dlにまで回復したが、低蛋白血症の原因としてはD-Penicillamineの関与が疑われた。

索引用語：慢性関節リウマチ, 低蛋白血症, D-ペニシラミン, 抗リウマチ剤

Key words: Rheumatoid arthritis, Hypoproteinemia, D-Penicillamine
Disease-modifying antirheumatic drug

はじめに

慢性関節リウマチ（RA）は今なお原因不明の難治性疾患である。非ステロイド抗炎症剤、ステロイド剤、遅効性抗リウマチ剤、免疫抑制剤などによる薬物療法に対しても必ずしも反応せず、またときにはこれらの薬剤による重篤な副作用がみられ、治療をより一層困難にしている。今回経過中に低蛋白血症をきたし、原因として遅効性抗リウマチ剤の関与が疑われた症例を経験したので報告する。

症 例

○田○子 52歳女性

主訴：関節痛

家族歴・既往歴：特記すべきことなし

現病歴：昭和60年9月に右手指に腫脹、疼痛出現。放置するも両膝に水がたまり始めたため、某院整形外科受診しRAと診断された。その後数カ

所にて加療をするも改善せず。抗炎症剤、金製剤注射、時にステロイドの局注を受けていた。昭和63年3月29日当院外来受診、5月26日入院となる。classicalのRAであり、初診時既に両側手関節に骨性強直をきたしてstage IV, class 2になっていた。

入院時現症：身長146cm, 体重35kg, 体温37.3℃, 血圧108～54mmHg, 脈拍96/分で整。眼瞼結膜に貧血を認める。胸部では心雑音, ラ音を聴取せず。腹部は平坦で肝, 脾を触知せず。両側の肘・手・指・膝・足・足趾の各関節に腫脹と圧痛を認めた。

初回入院時検査所見（表1）：高度の貧血が認められ、また血沈とCRPが亢進しており、RAの活動性が高い状態にあると考えられた。

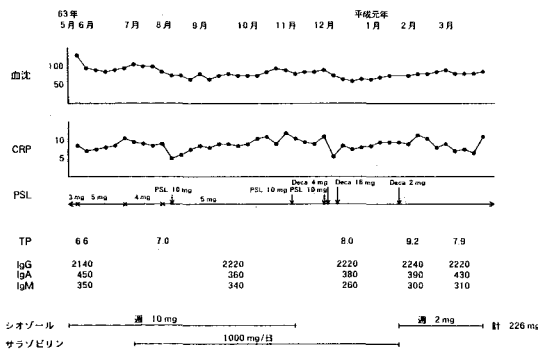
初回入院時治療経過（表2）：非ステロイド抗炎症剤、ステロイドを投与、金製剤注射を行い、また温泉を利用した理学療法を施行した。RAは治療に抵抗性であったが、いくぶん症状が改善

したため平成元年3月30日退院し、以後外来加療を行った。

表1 検査所見(1)

RBC	313 × 10 ⁴ /mm ³	検尿	
Hb	5.2 g/dℓ	蛋白(-), 糖(-), 潜血(-)	
Ht	18.3 %	沈査 WBC	30-40 /hpf
WBC	8100 /mm ³		
PI	96.3 × 10 ⁴ /mm ³		
Na	142.2 mEq/L	TP	6.6 g/dℓ
K	4.52 mEq/L	Alb	36.4 %
Ca	8.4 mEq/L	α ₁	8.0 %
Cl	102 mEq/L	α ₂	13.2 %
BUN	16.8 mg/dℓ	β	10.8 %
Cr	0.6 mg/dℓ	γ	31.6 %
UA	3.8 mg/dℓ		
S-Fe	2 γ/dℓ	RAHA	(++)
UIBC	190 γ/dℓ	Au	221 γ/dℓ
血沈	127 /hr	ANF	(+) diffuse
CRP	8.3 mg/dℓ		
T-cho	104 mg/dℓ	IgG	2140 mg/dℓ
TG	52 mg/dℓ	IgA	450 mg/dℓ
T-Bil	0.24 mg/dℓ	IgM	350 mg/dℓ
GOT	23 U/L		
GPT	15 U/L		
ALP	108 U/L		
P-chE	8.62 U/ml		
LDH	106 U/L		
γ-GTP	8 U/L		
LAP	130 U/L		

表2 経過表(1)

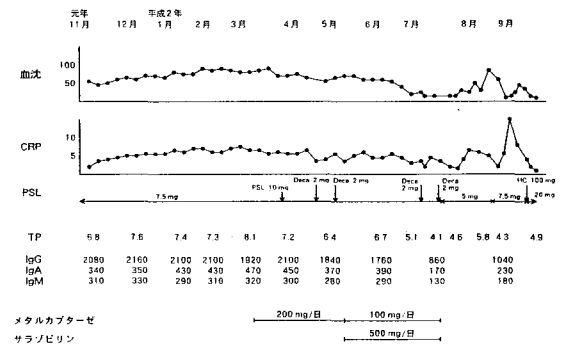


第2回入院時治療経過(表3)：関節症状が増悪したため、平成元年11月2日に再入院となった。

当初は非ステロイド抗炎症剤およびステロイド剤にて加療していたが、平成2年3月18日からD-Penicillamine 200mg/日の投与を開始、5月18日から100mgに減量し、Sulfasalazine 500mgと合わせて投与を行った。

併用療法は開始後、血沈、CRPといった検査所見は明らかな改善傾向を示したが、肩から頸部にかけての関節痛等の臨床症状はさほど改善を示さなかった。そして6月には正常値であった血清蛋白量が7月5日には5.1g/dℓに低下し、13日には下肢浮腫が出現、26日には4.1g/dℓにまで減少した。

表3 経過表(2)



検査所見(表4)：肝機能、腎機能検査では異常なく血清銅も正常値であった。また僅かに食思不振があるのみで、腹痛、下痢、嘔吐などの消化器症状は認められなかった。

服用薬剤リスト(表5)：薬剤性の低蛋白血症が疑われたため、疑わしい薬剤を中止して対症療法を行った。その後血清蛋白は5.8g/dℓにまで回復し、原因薬剤として抗リウマチ剤の関与が疑われた。D-Penicillamineの薬剤リンパ球刺激試験を行ったがS・Iは80%で陰性であった。

9月1日ごろから下痢、腹痛出現、3日に胃カメラを施行したが、急性胃粘膜病変が主体と考えられた。その後も下痢は続き、11日からは抗生物質投与を開始した。13日になり下血が出現したため大腸ファイバーを14日に施行。薬剤性出血性腸炎が疑われたため抗生剤を中止し、止血剤等による対症療法を行った。しかし吐血などにより全身

状態は徐々に悪化，イレウス様症状が出現し，26日にはショックとなり27日に永眠された。

表4 検査所見(2)

RBC	437 × 10 ⁴ / mm ³	検尿	
Hb	8.2 g/dℓ	蛋白(-), 糖(-), 潜血(-)	
Ht	27.0 %	沈査	正常
WBC	7400 / mm ³		
PI	70.1 × 10 ⁴ / mm ³		
Na	139.0 mEq/L	TP	4.1 g/dℓ
K	3.96 mEq/L		
Ca	7.2 Eq/L		
Cl	104.7 mEq/L		
BUN	21.4 mg/dℓ		
Cr	0.4 mg/dℓ		
UA	3.0 mg/dℓ		
血沈	11 / hr		
CRP	3.2 mg/dℓ		
T-cho	103 mg/dℓ		
TG	104 mg/dℓ		
GOT	26 U/L		
GPT	14 U/L		
ALP	62 U/L		
P-chE	4.62 U/ml		
LDH	169 U/L		
γ-GTP	5 U/L		
LAP	88 U/L		
CPK	26 U/L		

表5 使用薬剤

(1) 連日投与

プレドニン	7.5 mg
メタルカプターゼ (100)	1 C
サラゾピリン	1 T
インダシズポ (50)	2 T
ロキソニン	3 T
アルサルミン	3.0 gr
コランテル	3.0 gr
ポンシルFP	4 T
ワンアルファ	1 T
ピロミジン (10)	1 T

(2) 隔日投与

プリモボラン	1 T
フェログラデュメット	1 T
シナール	1.0 gr

考 察

本症例でみられた最初の低蛋白血症は，投与薬剤の中止により一時ほぼ回復しており，可逆的であったと考えられる。

低蛋白血症は種々の原因により惹起されるが，高月はまず外因性低蛋白血症と内因性低蛋白血症に分類している¹⁾。すなわち，外因性低蛋白血症の原因としては，①蛋白源の供給不足（摂取量の低下，腸管からの吸収低下），②蛋白合成過程に必要な微量物質不足を挙げ，また内因性低蛋白血症の原因としては，①先天性無アルブミン血症，②蛋白合成低下，③蛋白分解の異常促進，④体外への蛋白喪失（腎，皮膚，消化管，その他）を挙げている。

これに照し合せてみると，初回の低蛋白血症は，蛋白合成低下および蛋白分解の異常促進による可能性が考えられ，その原因としてはD-PenicillamineとSulfasalazineの関与が疑われた。Sulfasalazineは近年抗リウマチ剤として評価されている²⁾が，潰瘍性大腸炎の治療薬として知られている薬剤である。初回入院の時に単独で使用したが副作用はみられず，原因薬剤として否定的と思われる。

D-Penicillamineはウイルソン氏病の特効薬として有名であるが，RAの治療薬としても知られている。D-Penicillamineによる薬剤リンパ球刺激試験は陰性であったが，臨床経過からみると，原因薬剤である可能性は必ずしも否定できないと考えられる。D-Penicillamineは銅の排泄作用があり，血清銅の低下による二次性の低蛋白血症を惹起する可能性も考えられたが，血清銅は正常値であった。

2回目の低蛋白血症は，最初のものとは異なり腹痛，下痢，嘔吐などの消化器症状を伴っており，低蛋白血症の改善はみられなかった。

抗リウマチ剤の副作用は多数報告されているが，D-Penicillamineも含めて低蛋白血症の記載のある薬剤はない^{3,4)}。また免疫グロブリンを低下させることが報告されている⁵⁻⁸⁾が，これはむしろD-Penicillamineの薬理作用を反映したもの

と考えられている。

本症例では D-Penicillamine の関与が疑われたが、Sulfasalazine との併用により症状が誘発された可能性もあり、今後このような可能性も考慮して慎重に薬剤を使用することが重要と考え報告した。

結 語

治療中に低蛋白血症をきたしたRA症例を報告した。原因として抗リウマチ剤、特に D-Penicillamine の関与が疑われた。抗リウマチ剤には種々の副作用が知られており、投与にあたってより一層注意が必要と考えられた。

文 献

1. 高月清：低蛋白血症。新臨床内科学。阿部正和，2版，医学書院，東京，384-385，1976。
2. 市川幸延，高屋正敏：慢性関節リウマチに対する Sulfasalazine (Salazopyrin) の治療効果。リウマチ，27：10-15，1987。
3. 作田学，豊倉康夫：Penicillamine と神経疾患。神経内科，2：277-290，1975。

4. 忽那龍雄，前田謙而，岡元勉：慢性関節リウマチに対する D-ペニシラミン療法の長期成績について。リウマチ，26：270-277，1986。
5. Bludstone, R. and Goldberg, L. : Effect of D-Penicillamine on serum immunoglobulins and rheumatoid factor. Ann. Rheum. Dis., 32：50-52，1973。
6. 登木口進，文田明仙：ウイルソン病患者のペニシラミンによる免疫グロブリンの低下について。神経内科，10：289-291，1979。
7. Mbuyi-Muamba, J. M., Dequeker, J. and Stevens, E. : D-Penicillamine in rheumatoid arthritis : Laboratory findings with particular reference to complement and immunoglobulins. Acta Clin. Belg., 37：299-309，1982。
8. 松岡道子，松岡宏，水野周平，岡田純一，篠原元子，鳥居新平：D-ペニシラミンにより血清免疫グロブリンの低下をきたした若年性関節リウマチについての免疫学的検討。臨床免疫，18：845-850，1986。

A case of rheumatoid arthritis with hypoproteinemia probably induced by disease-modifying antirheumatic drug, D-Penicillamine.

Hikayu Kitani, Fumihito Mitsunobu,
Takashi Mifune, Morihito Okazaki
and Yoshiro Tanizaki

Division of Medicine, Misasa Hospital,
Okayama University Medical School

A patient with classical rheumatoid arthritis was treated with D-Penicillamine and other drugs. In the course of treatment, the episodes of hypoproteinemia were found twice. The first hypoproteinemia was improved almostly by supportive therapy and withdrawal of administration of medicines, including D-Penicillamine. The second hypoproteinemia was severe and resistant to the treatment. It was suggested that the agent eliciting hypoproteinemia in this case might be D-Penicillamine.