

症例報告

高尿酸血症の持続により持続性の多発関節炎を呈した慢性結節性痛風の一例

川尻真也, 川上 純, 岩本直樹, 藤川敬太
 荒牧俊幸, 一瀬邦弘, 蒲池 誠, 玉井慎美
 中村英樹, 井田弘明, 折口智樹, 江口勝美

A case of chronic tophaceous with a continuous polyarthritis and joint deformity caused by uncontrolled hyperuricemia

Shinya KAWASHIRI, Atsushi KAWAKAMI, Naoki IWAMOTO, Keita FUJIKAWA,
 Toshiyuki ARAMAKI, Kunihiko ICHINOSE, Makoto KAMACHI, Mami TAMAI,
 Hideki NAKAMURA, Hiroaki IDA, Tomoki ORIGUCHI and Katsumi EGUCHI

*Unit of Translational Medicine, Department of Immunology and Rheumatology,
 Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University*

(Received April 22, 2008)

summary

A 56-year-old woman was admitted to our hospital in April 2007 due to a history of polyarthralgia. In 1999, She had been diagnosed as having gout by monoarthritis of the first metatarsophalangeal joint. She was treated with only cholchicine. Subsequently she repeatedly got acute attack once a year. In 2006, episodic monoarthritis became to be continuous polyarthritis. Laboratory examination at admission showed remarkable hyperuricemia. At 3 day after hospitalization, she experienced acute attack and high fever. Diagnosis of chronic gout was confirmed by the identification of monosodium urate crystals in the synovial fluid. Her symptom improved by a treatment with dexamethasone 4 mg/day i.m. and cholchicine, and did not experience acute attack for 5 months. We suggest that prophylactic administration of cholchicine is beneficial in refractory chronic gout patient.

Key words—chronic tophaceous gout; polyarthritis; hyperuricemia; cholchicine

抄 録

症例は 56 歳, 女性. 主訴は多発関節痛. 1999 年に拇趾 MTP 関節の痛風発作を発症した. その後, 痛風発作を繰り返すもコルヒチン内服にて症状は軽快していた. しかし, 2006 年頃より関節痛は全身の多関節におよび, 持続性となった. 2007 年 4 月, 多発関節炎の精査加療目的にて当科紹介入院となった. 入院時, 著明な高尿酸血症を認めた. 入院中, 関節炎発作による全身の関節痛および高熱を認めた. 関節液所見にて白血球に貪食された尿酸ナトリウム針状結晶を認め, 痛風と診断した. デキサメタゾン 4 mg 筋注およびコルヒチン投与により症状は改善した.

I. はじめに

近年, わが国では食生活の欧米化に伴い高尿酸血症および痛風の患者は増加傾向であり, 成人男性の高尿酸血症の頻度は約 20%にも至る. しかし, 高尿酸血症の治療が浸透した現在では慢性結節性痛風 (chronic tophaceous gout) まで至る症例は稀である. 今回われわれは, 関節リウマチと類似した持続

性の多発関節炎を呈し診断に難渋した慢性結節性痛風の一例を経験したので報告する.

II. 症 例

症 例: 56 歳, 女性.

主 訴: 多発関節痛.

家族歴: 息子, 弟が痛風.

既往歴: 51 歳; 右頸骨, 腓骨骨折にて手術.

生活歴: 飲酒歴; 酎ハイ 700 ml/日 × 40 年間 (以前は大量飲酒歴あり), 喫煙歴; 20 本/日 × 40 年間, 閉経; 50 歳, 嗜好食品: 佃煮.

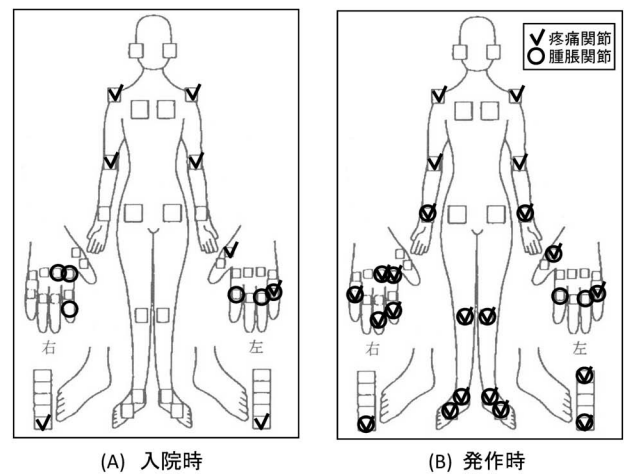
現病歴：1999年，母趾 MTP 関節の痛風発作を発症し，コルヒチン内服にて症状は速やかに軽快した．その後，年1回の頻度で母趾 MTP 関節や膝関節の急性単関節炎を起こすも，その都度コルヒチン内服にて症状は軽快していた．2005年末より，手指の多発関節痛と関節腫脹を自覚するようになった．2006年頃より関節痛は全身の多関節に及び，持続性となった．また，関節炎発作が頻回となり，日常生活に支障を来すようになった．2007年4月5日，多発関節炎の精査加療目的にて当科紹介入院となった．

入院時現症：身長 161 cm，体重 50.8 kg，BMI 19.5 kg/m²．体温 37.2°C，脈拍 89/分，血圧 104/60 mmHg．結膜に貧血・黄疸なし．胸部・腹部に異常所見なし．右肘伸側，右手第 2, 3 指 MCP 関節上，両側足背の計 5ヶ所に皮下結節あり．両側外反母趾あり．図 1A に示すように四肢に疼痛関節 7 個と腫脹関節 6 個を認めた．両上肢挙上困難，歩行困難あり．

入院時検査所見（表 1）：血算では，軽度の貧血を認めた．生化学検査では，尿酸値 12.7 mg/dl と著明な高尿酸血症を認めた．また，BUN 30 mg/dl，Cr 1.06 mg/dl，Ccr 53 ml/分と腎障害を認めた．免疫検査では，CRP 0.62 mg/dl，フェリチン 271 ng/ml と軽度上昇を認めた．リウマトイド因子および抗 CCP 抗体は陰性であった．悪性腫瘍の検索として，胸腹部 CT，上部消化管内視鏡，下部消化管内視鏡，婦人科検診，乳癌検診を施行したが，悪性所見は認めなかった．手単純 X 線（図 2）では，右

第 2, 3 指 MCP 関節，右第 2 指 DIP 関節，右第 5 指 PIP 関節，左第 2, 4, 5 指 PIP 関節の関節周囲軟部組織の腫脹を認めた．また，右手第 2 指 DIP 関節，第 5 指 PIP 関節に骨びらんを認めた．しかし，関節裂隙は保たれていた．手指 MRI では，T1 強調画像で右手第 2, 3 指 DIP 関節，第 5 指 PIP 関節，有頭骨，三角骨に骨びらんを認めた．造影 MRI では両側 MCP, PIP, DIP 関節，右手根関節に滑膜炎の所見を認めた．

入院後経過（図 3）：入院第 4 病日に急性関節炎発作による全身の関節痛および高熱を認め，体動困難となった．図 1B に示すように四肢の多発関節炎の増悪を認めた（疼痛関節 23 個，腫脹関節 20 個）．



(A) 入院時

(B) 発作時

図 1 関節所見

(A) 入院時：疼痛関節 7 個，腫脹関節 6 個を認めた．

(B) 発作時：疼痛関節 23 個，腫脹関節 20 個を認めた．

表 1 入院時検査成績

| 〈血算〉 | | 〈生化学〉 | | 〈免疫血清学〉 | |
|------|---|---------|------------|---------------|-------------|
| WBC | 7,600 mm ³ | Na | 136 mEq/l | CRP | 0.62 mg/dl |
| Seg | 62% | K | 4.9 mEq/l | IgA | 637 mg/dl |
| Eo | 2% | Cl | 102 mEq/l | IgG | 1,730 mg/dl |
| Baso | 0% | BUN | 30 mg/dl | IgM | 150 mg/dl |
| Mono | 4% | Cr | 1.06 mg/dl | フェリチン | 271 ng/ml |
| Lym | 32% | 尿酸 | 12.7 mg/dl | ANA | <20 倍 |
| RBC | 328 × 10 ⁴ /mm ³ | TP | 8.1 g/dl | RF | <9.5 U/ml |
| Hb | 10.4 g/dl | T. Chol | 174 mg/dl | 抗 CCP 抗体 | 1.0 U/ml |
| Hct | 32.1% | TG | 201 mg/dl | MMP-3 | 63.9 ng/ml |
| Plt | 46.9 × 10 ⁴ /mm ³ | T. Bil | 0.4 mg/dl | 抗 SS-A 抗体 | 0.7 U/ml |
| | | AST | 32 IU/l | 抗 SS-B 抗体 | 3.7 U/ml |
| | | ALT | 36 IU/l | ESR | 85.9 mm/hr |
| | | LDH | 158 IU/l | 免疫電気泳動：M 蛋白陰性 | |
| | | ALP | 391 IU/l | Ccr | 53 ml/min |
| | | γGTP | 92 IU/l | | |

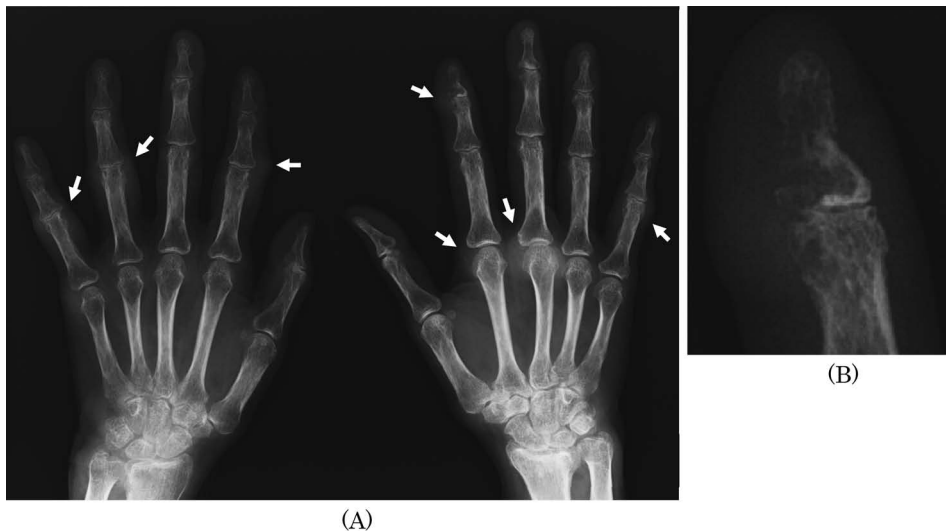


図2 手単純X線

(A) 右手第2指DIP関節, 第5指PIP関節に骨びらんを認める. 矢印部に関節周囲軟部組織の腫脹を認める.
 (B) 右手第2指DIP関節の骨びらんの拡大像.

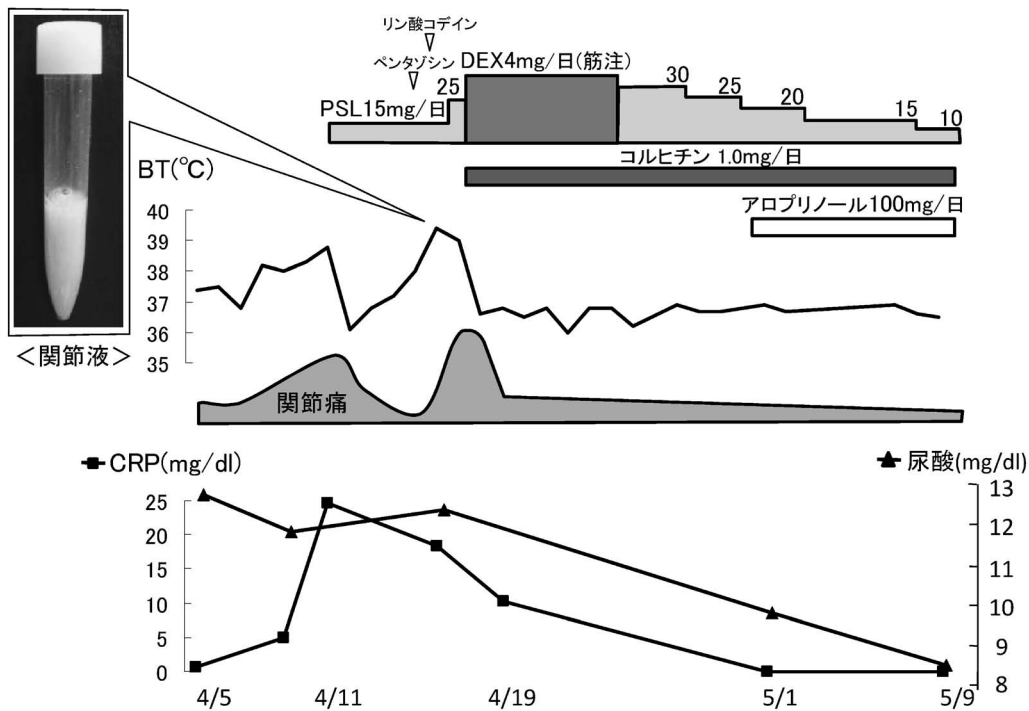


図3 骨シンチグラフィ

四肢の関節に多数の異常集積 (矢印) を認める.

同日施行した骨シンチグラフィでは, 四肢の関節に多数の異常集積を認めた (図4). 入院前にNSAIDsを連用するも改善なく, それに関連すると思われる軽度の腎機能障害を認めたため, 発作の治療としてプレドニゾロン (PSL) 15 mg/日内服を開始した. その後, 症状は一旦軽快傾向となったが, 第6病日再燃を認めた. 膝関節より関節穿刺を施行したところ, 関節液は黄白色混濁で, 偏光顕微鏡に

て白血球に貪食された尿酸ナトリウム針状結晶を多数認め, 痛風の確定診断に至った. 第10病日よりPSL 25 mg/日まで増量したが, 投与3日後も無効であったため, デキサメタゾン (DEX) 4 mg/日筋注およびコルヒチン 1.0 mg/日投与を行った. その後, 症状は著明に改善を認めた. DEXをPSL内服に変更し, 漸減していったが症状の再燃は認めなかった. また, 発作予防のためコルヒチン 1.0 mg/日

を継続投与した。症状軽快約2週間後より、尿酸降下薬としてアロプリノール 100 mg/日投与を開始した。退院後、プレドニン漸減中止したが、関節炎発作は認めていない。

III. 考 察

痛風は、拇趾 MTP 関節の急性単関節炎に特徴

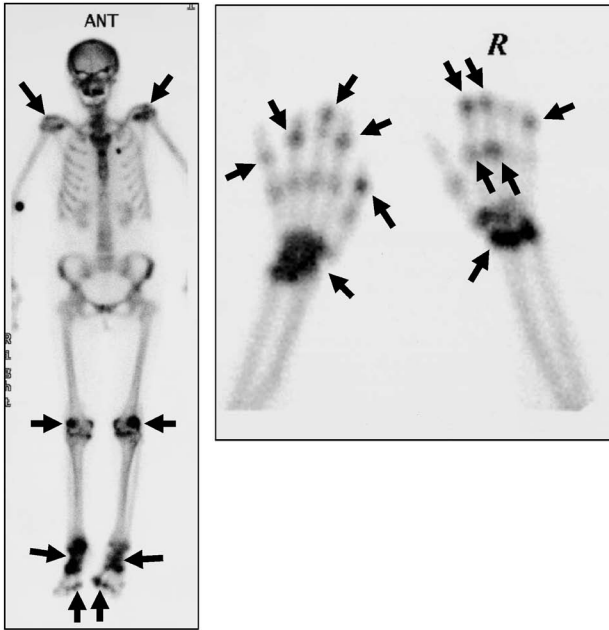


図4 臨床経過

PSL : prednisolone, DEX : dexamethasone

づけられ、診断は比較的容易とされるが、慢性結節性痛風症例では、診断に難渋することも少なくない¹⁾。無症候性高尿酸血症 asymptomatic hyperuricemia の時期を経て、急性痛風関節炎 acute gouty arthritis を起こす。次の発作が訪れるまでの期間（間欠期 intercritical gout）は全く無症状で経過する。本症例のように高尿酸血症に対する適切な治療がなされず長年にわたって発作を反復する例では、多関節に関節炎が及ぶようになり、関節炎は持続性となる（慢性結節性痛風 chronic tophaceous gout^{2,3)}。しかし、最近ではこの状態まで至る症例は全体の10%未満とされる⁴⁾。慢性期には発作頻度の増加、発作期間の延長がみられ、痛風結節、骨異常が認められるようになる。この時、関節リウマチ (RA) と誤診されることがある¹⁾。そこで、RA との鑑別 (図5) が重要である。痛風は、男性に圧倒的に多いとされるが、女性でも閉経後にその頻度は増加する。したがって、発症も男性に比べて遅い⁵⁾。また、閉経前発症の場合、痛風の家族歴が多いとされる⁶⁾。さらに、女性では初回発作時より多関節炎の形式で発症することが少なくなく⁴⁾、上肢関節の罹患も多いとされる⁷⁾。好発罹患関節は拇趾 MTP 関節であるが、慢性期では種々の四肢関節におよぶ。また、通常は単発性 monoarticular であるが、慢性期では多発性 polyarticular でランダムな分布を呈する^{1~3)}。したがって、慢性期では RA と

| | 関節リウマチ | 痛風 |
|--------|--------------------------------------|---|
| 性別 | M<F (M:F=1:5) | M>F (M:F=8:1) 女性は閉経後に増加 |
| 好発罹患関節 | 手関節, 手指MCP関節, PIP関節 (DIP関節は侵されない) | 拇趾MTP関節 (A) 種々の関節 (特に四肢) (C) |
| 関節炎の分布 | 多発性 左右対称性 | 単発性 (A) 多発性, ランダムな分布 (C) |
| 皮下結節 | リウマチ結節 | 痛風結節 (C) |
| 関節炎発作 | なし | あり |
| X線所見 | 関節周囲の骨粗鬆症, 骨びらん, 関節裂隙の狭小化, 骨癒合 | “overhanging edge”を伴う骨びらん, 骨硬化像を伴う (C) 関節軟骨の破壊がない (関節裂隙が保たれる) |
| 関節液 | 中等度の白血球の増加 | 白血球に貪食された尿酸ナトリウムの針状結晶 |
| その他 | RF, 抗CCP抗体陽性 朝のこわばり | 高尿酸血症, 生活習慣病の合併, コルヒチンが有効 |

(A) acute gouty arthritis, (C) chronic tophaceous gout

図5 関節リウマチと痛風の鑑別

(A) acute gouty arthritis,
(C) chronic tophaceous gout

の鑑別が困難であるが、大きな相違点としては関節炎発作を来すことが挙げられ、発作の病歴聴取が重要である。また、慢性期には骨異常を認めるようになるが、X線では特徴的な *overhanging edge* を伴う骨びらんや骨硬化像を伴うこと、末期まで関節軟骨の破壊がなく関節裂隙が保たれていることがRAとの相違点とされる^{1,2)}。関節MRIはX線変化を早期に捉えられ有効である。また、骨シンチはRAと同様に全身の活動性関節病変を確認できる。痛風の確定診断は、関節液に白血球に貪食された尿酸ナトリウムの針状結晶を証明することでなされる。本症例も慢性多関節炎であり、RAとの鑑別を要したが、経過中に関節炎発作を認め、関節液所見より痛風の確定診断に至った。

本症例は四肢の多数の関節炎を同時に起こし、非常に治療抵抗性であり、ステロイドパルス療法の施行も考慮した。しかし、コルヒチンが著効する病歴があったため、発作極期であったが中等量のステロイドにコルヒチンを併用投与したところ、症状は著明に改善した。コルヒチンは発作後投与される時間が短いほど著効する⁸⁾とされ、高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン⁹⁾では“発作の極期に開始すると大量投与しても十分な有効性は得られない”と記されている。しかし、本症例においてコルヒチンは有効であった可能性があり、発作極期においても治療抵抗性の痛風発作では安価なコルヒチンの投与を試みる価値がある。コルヒチン予防投与に関しては、上記ガイドラインでは推奨されていないが、欧米ではその有用性が評価されている^{8,10)}。本症例のように発作が頻回で、発作が治療抵抗性である症例に対しては長期連用による副作用（白血球減少、肝障害、脱毛など）に留意してコルヒチンの予防投与も考慮すべきと思われる。

IV. 結 語

われわれは高尿酸血症の放置により持続性の多発関節炎を呈した慢性結節性痛風の一例を経験した。慢性結節性痛風は診断が容易ではなく、RAと誤診されることもある。また、治療抵抗性のことも多く、最近ではインフリキシマブ¹¹⁾、エタネルセプト¹²⁾といった生物学的製剤が奏功したという報告も

されている。他方で本症例のように安価で安全なコルヒチンが奏功する症例があることも留意すべきと思われる。

文 献

- 1) Schapira D, Stahl S, Izhak OB, et al. : Chronic tophaceous gouty arthritis mimicking rheumatoid arthritis. *Sem Arthritis Rheum* **29** : 56–63, 1999.
- 2) Monu JU, Pope TL Jr. Gout : a clinical and radiologic review. *Radiol Clin N Am* **42** : 169–184, 2004.
- 3) Haris MD, Siegel LB, Alloway JA. Gout and hyperuricemia. *Am Fam Physician* **59** : 925, 1999.
- 4) Davis Jr JC. A practical approach to gout : current management of an ‘old’ disease. *Postgrad Med* **106** : 115–123, 1999.
- 5) Harrold LR, Yood RA, Mikuls T, et al. : Sex differences in gout epidemiology : evaluation and treatment. *Ann Rheum Dis* **65** : 1368–1372, 2006.
- 6) Yu T-F. Some unusual features of gouty arthritis in females. *Semin Arthritis Rheum* **106** : 151–156, 1977.
- 7) De Souza AW, Fernandes V, Ferrari AJ. Female Gout : Clinical and laboratory features. *J Rheumatol* **32** : 2186–2188, 2005.
- 8) Ben-Chetrit E, Levy M. Colchicine : 1998 Update. *Semin Arthritis Rheum* **28** : 48–59, 1998.
- 9) 日本痛風・核酸代謝学会、治療ガイドライン作成委員会：高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン，2002年。
- 10) Keith MP, Gilliland WR. Updates in the management of gout. *Am J Med.* **120** : 221–224, 2007.
- 11) Fiehn C, Zeier M. Successful treatment of chronic tophaceous gout with infliximab (Remicade). *Rheumatol Int* **26** : 274–276, 2006.
- 12) Tausche AK, Richter K, Grassler A, et al. : Severe gouty arthritis refractory to anti-inflammatory drugs : treatment with anti-tumour necrosis factor alpha as a new therapeutic option. *Ann Rheum Dis* **63** : 1351–1352, 2004.