

症 例 報 告

重症高血圧を伴うループス腎炎で致死的消化管出血を示した一例

A case of lupus nephritis with severe hypertension that developed fetal gastric bleeding

山本麻代^{1, 2)} 吉田雅治¹⁾ 岩堀 徹¹⁾ 伊保谷憲子¹⁾
本多芳英²⁾ 大井綱郎²⁾ 古賀道之²⁾

東京医科大学八王子医療センター腎臓科¹⁾, 東京医科大学皮膚科学講座²⁾

【要旨】 症例は40歳女性で、全身性浮腫および高血圧の精査目的で当科入院となった。抗核抗体および抗DNA抗体陽性、腎生検による典型的び慢性ループス腎炎（WHOIVc）所見および経過中の汎血球減少より全身性エリテマトーデス（SLE）と診断された。急速進行性の腎機能障害はパルス療法を含むステロイド療法および、免疫抑制剤投与が奏効した。腎機能低下を伴う重症高血圧に対しては24時間血圧計により平均血圧を測定し腎機能障害の程度をきめこまかくみながら至適降圧療法を行った。ネフローゼ症候群、高血圧およびSLEの臨床的活動性は至適免疫抑制、降圧療法により軽快したが、突然の再発性の消化管出血をきたし急死した。消化管出血の原因としては血管炎によるもの、ステロイド潰瘍によるものが推測された。腎症候を初発症状として多臓器障害を示したSLEの経過を治療に関する考察を中心に報告した。

はじめに

SLEにおいては、さまざまな臓器病変が知られているが、今回我々はネフローゼ症候群で発症し、ループス腎炎、治療抵抗性の腎性高血圧を呈した後致死性急性消化管出血をきたした症例を経験したので文献的考察を含めて報告する。

症 例：40歳，女性

主 訴：高血圧，浮腫，大量蛋白尿

既往歴：40歳，子宮内膜症

現病歴：1998年5月より時折顔面，下肢のむくみを自覚。同年8月より全身性浮腫が持続。近医で高血圧および，ネフローゼ症候群を指摘され同年9月当科紹介受診となる。

入院時現症：身長150cm，体重49.3kg。血圧

180/90mmHg。頭部，頸部，胸部には理学所見上異常を認めなかった。腹部はやや膨隆し，波動を認めた。腸音はやや減弱。顔面，腰部，両下肢に浮腫を認めた。皮疹は認められなかった。

入院時検査所見：

末梢血：WBC 4550/ μ l, RBC 403 \times 10⁴/ μ l, Hb 12.0 g/dl, Ht 35%, PLT 16.1 \times 10⁴/ μ l, 血沈 88 mm/hr

生化学：TP 4.7 g/dl, Alb 2.0 g/dl, ALT 14 IU/l, AST 11 IU/l, LDH 458 IU/l, TC 168 mg/dl, TG 170 mg/dl, BUN 10.8 mg/dl, Cr 1.1 mg/dl, UA 5.7 mg/dl, Ca 6.8 mg/dl, IP 3.1 mg/dl, Na 145 mEq/l, K 3.8 mEq/l, Cl 115 mEq/l, BS 82 mg/dl

血清，免疫学的所見：IgG 1533 mg/dl, IgM 396 mg/dl, IgA 174 mg/dl, C_{3c} 42.9 mg/dl, C₄ 10.9 mg/dl, CH₅₀ 15.9 U/ml, a-DNA 64IU/ml, ANA 640 \times

1999年11月8日受付，2000年2月4日受理

キーワード：全身性エリテマトーデス，ネフローゼ症候群，高血圧，免疫抑制療法，急性消化管出血

（別刷請求先：〒193-0998 東京都八王子市館町1163 東京医科大学八王子医療センター皮膚科 山本麻代）

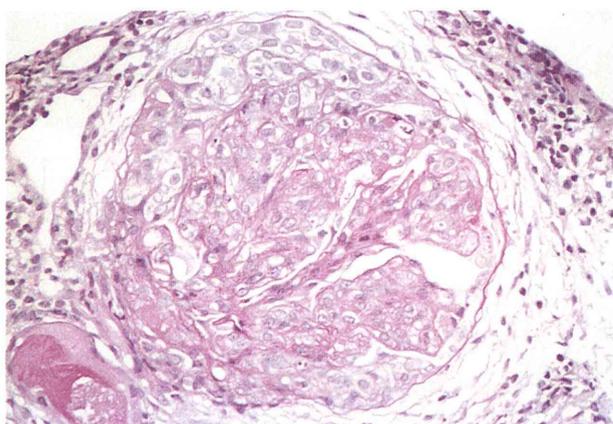


Fig. 1 Histopathological findings by renal biopsy (PAM stain, ×400), showing diffuse thickening of glomerular basement membrane, spike formation and severe mesangial proliferation. (WHO IVc)

(homogenous, speckled pattern), LAC (-), 抗β2GPI抗体 1.2 U/ml 以下, Wa-R (-), TPHA (-)

尿所見・腎機能：尿蛋白 4 g/day, 尿沈渣にて潜血 3+, 赤血球, 白血球沈渣多数, 硝子円柱, 白血球円柱あり, Ccr 27.9 ml/min, S-β 2MG 4.72 mg/l, U-β 2MG 20070 μg/l

胸部 X—P：両側胸水貯留, CTR 51.5%

脳血流シンチ (¹²³IIMP)：大脳皮質にび慢性の血流低下を示す。

心エコー：心嚢液を少量認める。

腎生検：顕微鏡所見では 11 ヶの糸球体のうち、癒着 1 ヶ, 荒廃 3 ヶ, 半月体形成 4 ヶを認めた。細胞線維性半月体形成と、び慢性メサンギウム増殖の変化を認め、一部は癒着を示した。なお、糸球体周囲間質には線維化と、リンパ球浸潤を伴っていた (Fig. 1)。電顕では上皮下を中心として一部内皮下、メサンギウムに electron dense な沈着物があり、蛍光抗体法ではその部位に一致して C3 および IgG が

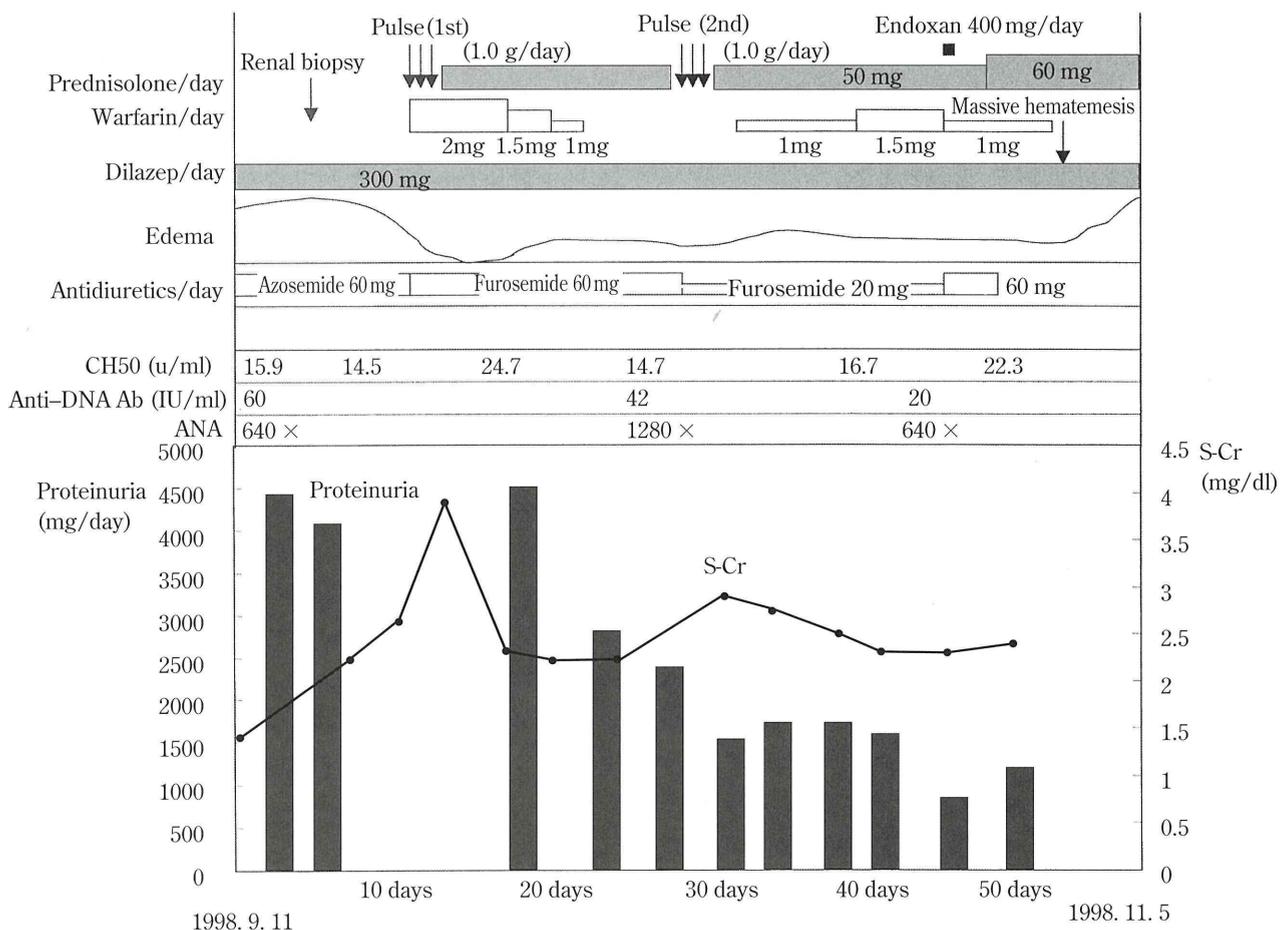


Fig. 2 Clinical course of lupus nephritis treated with immunosuppressive therapy

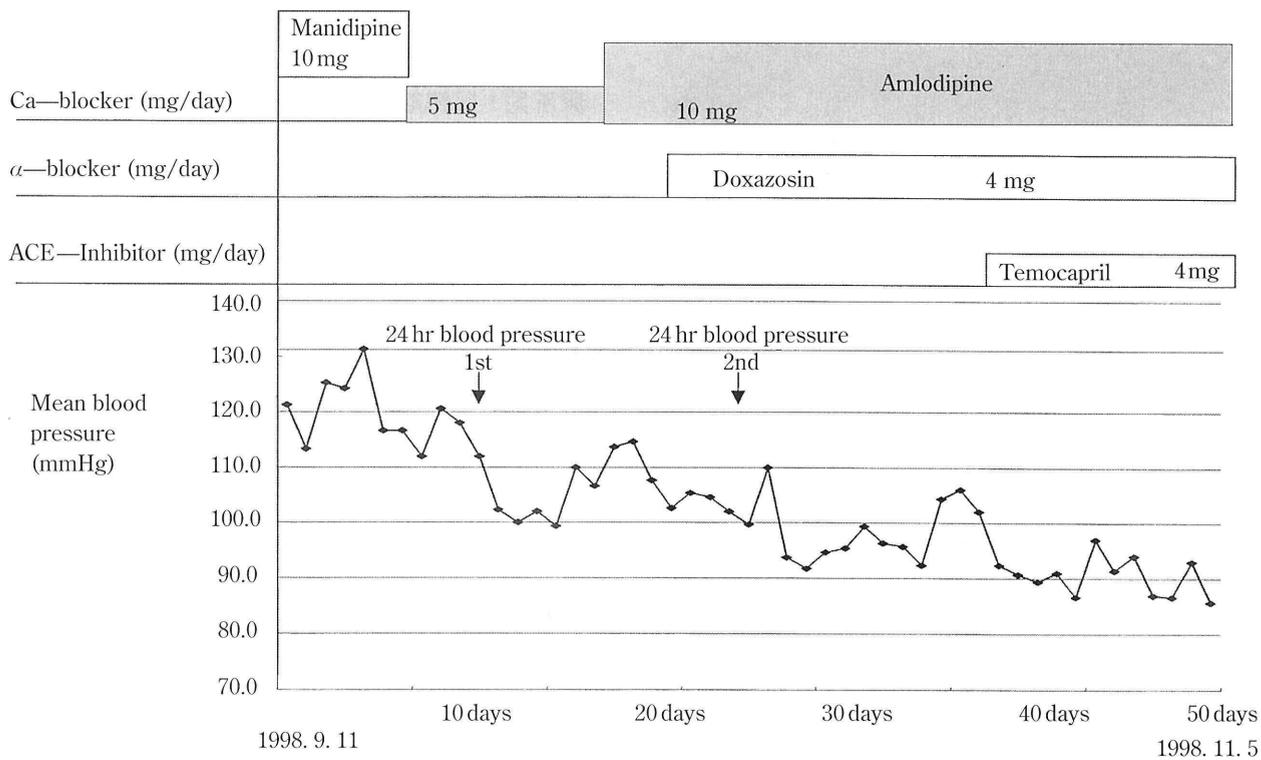


Fig. 3 Chronological changes of mean blood pressure by several antihypertensive drugs, in a patient with lupus nephritis

陽性に染色された。

以上の腎生検所見よりループス腎炎における diffuse glomerulonephritis with active and sclerosing lesions (WHO 分類 IVc) と診断した。

入院後経過：Fig. 2 および Fig. 3 に示すように、第4病日に腎生検施行。Ca拮抗剤塩酸マニジピンおよび利尿剤アゾセミドに抵抗性の血圧上昇が続いたため、Ca拮抗剤をベシル酸アムロジピンに変更したが、十分な降圧が得られなかった。第8病日にはBUN, Crの軽度上昇が認められたため、急速進行性ループス腎炎の治療目的にて、第12病日よりメチルプレドニゾン (m-PSL) 1.0g 3日間点滴静注のパルス療法、次いで抗凝固薬 (ワルファリン 2mg/day)、血小板凝集抑制剤 (塩酸ジラゼブ 300mg/day)、ステロイドパルス療法の後療法としてプレドニン (PSL) 50mg (1.0mg/kg/day) を投与した。しかし、BUN 60.5mg/dl, Cr 2.2mg/dl と腎機能の改善なく、さらに血清補体価低下傾向を示したため、第27病日に2回目の m-PSL 1.0g 3日間のパルス療法を施行した。治療抵抗性の腎性高血圧に対してはベシル酸アムロジピンを 5mg/day より 10mg/day へ増量し、 α ブロッカー (メシル酸ドキサゾシン) を併用した。腎機能が安定した時点で、さ

らに抗蛋白尿効果および腎保護作用の目的で ACE-Inhibitor (塩酸テモカプリル 4mg/day) を慎重に使用することにより、平均血圧は 89mmHg と適度な降圧を得ることができた (Fig. 3)。しかし、ループス腎炎による尿蛋白および腎機能低下はさらに持続し、第33病日には抗核抗体価の上昇および血清補体の低下を認めたため、SLEの増悪を考え、第42病日にエンドキササン 400mg/day のパルス療法を施行した。その後蛋白尿は徐々に減少し、腎機能も改善傾向を示していた。第51病日突然吐血したため、緊急内視鏡 (GIF) を施行したところ、凝血塊が付着した浅い潰瘍が認められたが明らかな露出血管はなかった。禁食、抗潰瘍療法、輸血にて対処したが、第52病日再び大量吐血をきたし、第55病日急性呼吸停止、心停止を認めたため ICU に収容後、心肺蘇生を施行したが、第56病日死亡された。家族の同意が得られず、解剖は行われなかった。

考 察

1988~1998年において、当科で経験した SLE を Table 1 に示す。Table 1 におけるデータは、当科における初診時もしくは、腎生検施行時におけるも

Table 1 Clinical, laboratory findings, treatment and outcome in patients with lupus nephritis (n = 24)

NO	Case	Age	Sex	Clinical findings	Renal histology	Ccr ml/min	CH50 [u/ml]	a-DNA [IU/ml]	Treatment				Organ involvement			Outcome		
									PSL	PSL pulse therapy	Immuno-suppressant	Plasma pheresis	Skin	Lung	CNS	Remission	Renal death	Death
1	M. S	16	F	RPGN	DPLN	—	9.4	1.7	○	○	—	○	○	○			○	
2	T. A	53	F	PP	MLN	11.3	10.1	320	○	○	—	—	—	○	○	○		
3	K. S	29	F	PP	MSLN	53.4	< 10	670	○	○	○	—	—	—	—	○		
4	Y. K	39	F	PP	MLN	70.4	18.5	8.1	○	—	—	—	—	—	—	○		
5	R. F	20	M	PP	DPLN	46.8	40.4	78	○	○(half)	—	—	—	—	—	○		
6	H. Y	13	M	NS	DPLN	—	22.7	6.4	○	—	—	—	—	—	—	○		
7	S. S	27	M	NS	DPLN	56.9	22.2	67	○	—	○	—	—	—	○		○	
					DPLN													
					DPLN													
8	N. H	25	F	PP	MSLN	119.2	13.5	100	○	—	—	—	—	—	—	○		
9	R. M	16	F	NS	DPLN	86.3	25.4	49	○	○	—	—	○	—	—	○		
10	Y. T	57	F	PP	MSLN	80	40.2	31	○	○(half)	—	—	—	—	—	○		
11	Y. W	60	F	NS	MLN	47.3	16.7	74	○	—	—	—	—	○	—			○
12	Y. F	41	F	NS	DPLN	40.2	15.9	64	○	○	○	—	—	—	—			○
13	K. H	45	F	—	ND	—	43.6	< 1.0	○	—	—	—	○	○	○	○		
14	K. K	48	F	NS	ND	—	20.4	11	○	—	○	—	○	—	○	○		
15	Y. F	25	F	PP	ND	—	11.6	79	○	—	—	—	○	—	—	○		
16	Y. W	52	F	PP	ND	—	26.6	33	*	—	—	—	—	—	—	○		
17	Y. M	37	F	NS	MLN	—	31.1	10	○	○	—	—	○	—	—			○
18	K. N	35	M	PP	MSLN	62.1	27.7	22	○	○	—	—	○				○	
					DPLN													
					MLN													
19	M. H	45	F	PP	DPLN	—	< 10	610	○	○	—	○	○	—	○	○		
20	M. I	18	F	PP	DPLN	—	27.7	37	○	—	—	—	○	—	—	○		
21	Y. I	26	F	NS	DPLN	44.4	< 10	500	○	○	○	—	—	○	○	○		
22	E. A	33	F	PP	DPLN	28.3	12	100	○	—	○	○	○	—	—		○	
					HUS													
					SGN													
23	N. K	18	M	NS	DPLN	46.6	14.7	90	○	○	○	—	○	—	—		○	
					DPLN													
					SGN													
24	K. H	28	F	NS	DPLN	24.2	12	820	○	○	○	—	—	—	○			○

M: male F: female *: Oriental medicine PP: persistent proteinuria, NS: nephrotic syndrome RPGN: rapidly progressive glomerulonephritis SGN: sclerosing glomerulonephritis HUS: hemolytic uremic syndrome ND: not done MSLN: mesangial lupus nephritis MLN: membranous lupus nephritis DPLN: diffuse proliferative lupus nephritis PSL: prednisolone

のである。SLEの生命予後に関する臨床所見として重要なものに腎病変や中枢神経障害^{1,2)}、さらに肺高血圧症などと関連するレイノー現象¹⁾などがあげられる。ループス腎炎の腎機能障害においては、初診時大量蛋白尿の持続、A-DNA抗体の高値、腎組織所見上のWHOIV型(DPLN)の存在が主な予後不良因子とされている^{1,2~4)}が、当科で経験した全24症例中、20例において計28回腎生検が施行され、のべ28例中16例(57%)において、DPLNの所見が得られた。腎死に至ったものは、1例を除き、全てネフローゼ症候群から移行したものであり、腎組織所見としては1例を除き全てDPLNを示した。またA-DNA抗体の高値とDPLNの所見とは必ずしも有意の相関を示さなかった。経過中、ループス腎炎とともにSLE死因の二大原因を占めるといわれる中枢神経障害を伴った例は8例であったが、当科における例では、いずれも直接死因とはなっておらず、死亡した3例(12.5%)における直接死因は肺出血、消化管出血および急性呼吸不全であった。本症例においては消化管出血が直接の死因と考えられたが、SLEの経過中におこりうる消化管出血としては、1)抗カルジオリピン抗体症候群に伴う血栓による壊死によるもの、2)その他血管炎に合併するもの^{5,6)}、3)治療に使用される副腎皮質ステロイドホルモンの副作用としての出血性潰瘍によるものなどがあげられる。血管炎が原因の急性腹症の場合は、原疾患の治療すなわちステロイド剤の増量や免疫抑制剤の併用が重要¹⁰⁾であり、またステロイド剤の副作用によるものであれば、逆にステロイド剤の減量などの対処が必要となってくる。急性腹症の原因が血管病変である場合は、諸家の報告ではSLEの早期に発症するか、早期でなくとも活動性の再度亢進した時期に発症している^{5,8)}。本症例では、免疫血清学的にも、臨床症候としても急激なSLE活動性の増悪は認められなかった。当初急性胃粘膜病変、ステロイド潰瘍による出血と考えたが、厳格な抗潰瘍療法、輸血療法にもかかわらず、止血後わずか1日後に再出血をきたした。GIFで確認したところ初回出血時に認められた浅い潰瘍は治癒傾向にあり、前回同様明らかな出血源は認められなかった。ステロイド潰瘍は、silent ulcerと呼ばれるように、普通の消化性潰瘍と異なり腹痛等を訴えず、突然の出血、穿孔で発症することがしばしばであると言われる¹⁰⁾。本症例も同様であるが、一方血管炎

による出血においても、時として突然の消化管出血、潰瘍、穿孔、腸閉塞など重篤なものがあるときれ^{5,7,8)}、厳密には組織所見を含めた総合判断をしない限り臨床的に鑑別は困難である。出血が高度であったため、胃生検は行われず、血管炎の有無は確認されなかった。消化管出血の原因の一つの可能性として、本症例では吐血2日前より左前腕に血栓性静脈炎による血管痛に対し、非ステロイド抗炎症薬(エトドラク)を通常量の半量使用した。しかし、H2ブロッカー、抗潰瘍剤および粘膜保護剤を併用しており、临床上急性胃粘膜病変(AGML)の原因とは考えにくい。ステロイド内服により易潰瘍形成状態にあったことに加え、原病の血管炎と非ステロイド抗炎症剤がAGML形成に影響を及ぼしたことも推測される。尚、PSL使用開始前のGIFにて胃粘膜病変はなく、繰り返し施行した便潜血検査もすべて陰性であった。以上、難治性ネフローゼ症候群、急速進行性ループス腎炎、重症高血圧を初発症状として、血清免疫異常および腎組織上の典型的ループス腎炎像よりはじめてSLEの診断がついた症例である。

一般に、SLEは若年女性で全身症状(発熱、関節痛、リンパ節腫脹)、皮膚症状(顔面蝶形紅斑、ディスクロイド様紅斑、脱毛)とともに腎症状(血尿、蛋白尿、ネフローゼ症候群、腎機能異常)を呈するものが多い^{1,4)}が、本例は中年女性で、腎症状のみを臨床症状として認め、血清免疫異常、腎生検所見および経過中の汎血球減少によりSLEと診断された症例である。表1に示すように当科で経験したSLEの24例中16例(67%)が、腎症状を初発症状としており、ループス腎炎の臨床経過を観察する上で興味深い。まとめると、①本症例はループス腎炎と診断された時点でネフローゼ症候群、急速進行性腎炎を示しており、副腎皮質ステロイド抵抗性のため免疫抑制剤併用によりループス腎炎の寛解傾向を認めた。この点は市川¹⁾、Merkel^{11,12)}らも指摘しているように、SLEの腎症を含めた臓器障害の長期予後には免疫抑制剤の使用が有用であることを示唆する所見と考えられた。②腎性高血圧の治療管理上、24時間血圧計はbed sideで有効な臨床的toolと考えられた。③SLEに伴う腎症、高血圧の治療管理中に突然の大量消化管出血をきたし、直ちに精査加療を行ったが急逝された。SLEの多臓器障害の1つとしての消化管病変(血管炎)および薬

剤性消化管病変（ステロイド，非ステロイド抗炎症薬）の予知，対処が臨床的に重要と考えられた。

本論文の要旨は八王子学術講演会（平成10年10月15日）において発表した。

文 献

- 1) 市川陽一：全身性エリテマトーデスの臓器病変と治療. リウマチ **37** : 727~737, 1997
- 2) 吉田雅治, 齊藤元章, 辻 正人, 有村義宏, 副島昭典, 井上明夫, 中村公正, 北本 清, 長沢俊彦：急速に末期腎不全へ進行するループス腎炎の臨床的検討. 日内会誌 **74** : 748~757, 1985
- 3) 長沢俊彦, 吉田雅治：ループス腎炎 慢性疾患の治療と管理 XVIII ネフローゼ症候群. 現代治療 **14** : 1103~1108, 1982
- 4) 吉田雅治, 齊藤元章, 辻 正人, 河合 伸, 有村義宏, 副島昭典, 井上明夫, 中村公正, 北本 清, 長沢俊彦：全身性エリテマトーデスの36例の長期Follow Up 成績. 杏林医会誌 **11** : 13~25, 1980
- 5) sengupta KS, Sinha AK, White CB, Barua DL, Korinik A : Intestinal infarction in lupus erythematosus-report of a case with an unusual obliterative vascular lesion. PNG Med J **39** : 43~47, 1996
- 6) 隅谷護人：膠原病の考え方診かたの進歩 4. 臓器病変・診かたの進歩 3) 消化器病変 日内会誌 **86** : 1364~1368, 1997
- 7) 潮平芳樹, 上原 元, 松本広嗣, 宮里不二彦：全身性エリテマトーデスの急性腹症の2例. リウマチ **33** : 235~241, 1993
- 8) 小関 至, 阿部 敬, 酒井 基, 諏訪高麿, 増川丈児, 米沢和彦, 登坂松三, 池田幸穂, 赤池 淳, 細川 歩, 伊藤嘉行, 高木秀安, 桶浦豊美, 多胡秀信, 今井浩三：腸管穿孔をきたしたSLEのまれな1例. リウマチ **38** : 523~528, 1998
- 9) 萩原恵里, 青木昭子, 川井孝子：腸穿孔を合併した全身性エリテマトーデスの2例. 日臨免誌 **14** : 321~326, 1991
- 10) 梅原千治：新副腎皮質ステロイド療法 副作用 日本メルク萬有 454~475, 1982
- 11) Merkel F, Netzer KO, Gross O, Marz M, Weber M : Therapeutic options for critically ill patients suffering from progressive lupus nephritis or Goodpasture's syndrome. Kidney Int **53** : s31~s38, 1998.
- 12) Cruz DD, Curdrado MJ, Mujic F, Tungekar MF, Taub N, Lloyd M, Khamashta MA, Hughes GRV : Immunosuppressive therapy in lupus nephritis. Clin Exp Rheumatol **15** : 275~282, 1997