症例報告

オクトレオチド投与により腹部症状の増悪を認めた強皮症—多発性筋炎重複症候群の一例

鈴木知佐子^{*1}, 小原美琴子^{*1}, 山本元久^{*1}, 苗代康可^{*1}
山本博幸^{*1}, 高橋裕樹^{*1}, 阿部敬^{*2}, 今井浩三^{*1}

A case of scleroderma-polymyositis overlap syndrome in which octreotide exacerbated abdominal symptoms

Chisako SUZUKI^{*1}, Mikiko OHARA^{*1}, Motohisa YAMAMOTO^{*1}, Yasuyoshi NAISHIRO^{*1},
Hiroyuki YAMAMOTO^{*1}, Hiroki TAKAHASHI^{*1}, Takashi ABE^{*2} and Kohzoh IMAI^{*1}

^{*1}First Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University, School of Medicine

^{*2}Department of Internal Medicine-Rheumatology, Kushiro City General Hospital

(Received October 4, 2004)

Key words—overlap syndrome; chronic intestinal pseudo-obstruction; octreotide; colon; anti-Ku antibody

はじめに

強皮症 (SSc) に合併した慢性偽性腸閉塞 (chronic intestinal pseudo-obstruction; CIPO) は治療に抵抗性であることが多いが, 近年 somatostatin analog であるオクトレオチドによって膠原病に合併した難治性の CIPO が改善したという報告が散見されている^{3~13)}. しかしながら, その適応は明らかではなく, また CIPO の薬剤による治療効果判定に関しても基準は確立していない. 今回我々はオクトレオチドが無効であったのみならず, むしろ投与後に CIPO の腹部症状が増悪した SSc-多発性筋炎 (PM) 重複症候群の一症例を経験した. オクトレオチドの作用機序については未だ不明な点が多く, 今後 CIPO に本剤の使用を検討するにあたって示唆に富む症例と考えられたので, 文献的考察を加え報告する.

I. 症 例

症 例: 31 歳, 女性, 無職.

主 訴: 腹部膨満感, 便秘.

現病歴: 1988 年レイノー現象, 発熱, 筋力低下を認め, 1989 年市立釧路総合病院内科を受診した. レイノー現象, 皮膚硬化, 四肢近位筋の筋力低下, 抗 Ku 抗体陽性, CK 高値 (1224 IU/l) を認め, SSc-PM 重複症候群と診断された. 筋原性酵素の上

昇, 筋力低下に対しパルス療法を含む大量副腎皮質ステロイド剤, メトトレキサートの投与や, シクロホスファミドパルス療法を行ったが活動性の筋炎が持続した. また 1994 年より橋本病による甲状腺機能低下症の合併がみられ, 甲状腺ホルモン剤の投与も開始された. 同院へ入退院を繰り返していたが筋力低下による四肢機能障害が進行し, 歩行や立位保持も不能となり, 1995 年 7 月当科に紹介となった. 当科入院後, ガンマグロブリン大量静注療法, およびアザチオプリン, シクロスポリン A を使用したが筋炎の鎮静化には至らなかった. 日常生活動作の改善も得られなかったが, 入院が長期化し, 患者から強い退院の希望があったため, 副腎皮質ステロイド剤をそれまでの経口剤に代えて経静脈的投与にしたところ, 筋炎の軽快を認めた. そこでプレドニゾロン 12.5 mg の内服に加え, 消化管からの薬剤吸収不良を考慮して, デキサメタゾン 1 mg の点滴静注を併用し, 外来にて治療を継続したところ, 筋原性酵素はいったん正常化をみた. 一方, 発症時から逆流性食道炎による胸焼け・嘔気や排便困難が持続し消化管運動改善薬, エリスロマイシン, 各種下剤の投与を継続していた. 徐々に増悪し, さらに腹筋の筋力低下による腹圧減少も加わり患者本人が納得する排便の終了をみるまでには, 60 分以上の時間を要するようになった. さらに腹部膨満感が増強し経口摂取困難となったため, 2002 年 5 月当科に入院となった. なお, 経過中間質性肺炎の合併は認められなかった.

^{*1}札幌医科大学医学部第一内科, ^{*2}市立釧路総合病院内科リウマチ科

入院時現症：身長 160 cm，体重 45 kg (BMI 17.6)，血圧 110/60 mmHg，脈拍 120/分・整，体温 35.5℃。眼球結膜・眼瞼結膜に黄疸・貧血を認めない。口腔は乾燥し，舌小帯の短縮はみられない。胸部聴診上異常なし。腹部はやや膨隆しているが軟らかく，グル音は微弱であった。肝脾は触知せず。仮面様顔貌を呈し，両側手背の皮膚硬化を認めた。下肢の筋力低下が著明で立位保持は不能であった。

入院時検査所見（表 1）：プレドニゾロンの内服とデキサメタゾンの点滴静注を継続しており，筋原性酵素は正常であった。免疫学的検査では抗核抗体 640 倍（diffuse, speckled 型），抗 Ku 抗体陽性を認めた。TSH は 16.9 μ U/ml と上昇していたが，FT₃・FT₄ は基準値内であった。腹部単純 X 線検査では大腸内に多量の便塊と思われる陰影を認めた。

入院後経過（図 1）：下部消化管内視鏡検査では器質的な狭窄は認めず，腹部単純 X 線所見と併せて，腹部膨満，排便困難は SSc, PM に合併した CIPO によるものと診断した。絶食とし，中心静脈栄養療法，ジノプロスト（PGF_{2 α} ），パンテノール投与を行ったが反応に乏しく，患者のインフォームドコンセントを得た上で 9 月 12 日よりオクトレオチドの投与を開始した。オクトレオチドは 1 日目 25 μ g，2 日目 40 μ g，3～5 日目 50 μ g，6 日目以降 100 μ g と漸増し，計 3 週間連日皮下注を行った。50 μ g

に増量後より排便回数は 1 日 2 回に増えたが，依然として排便には 1 時間以上を要し，自覚症状である腹部膨満感はむしろ悪化した。また，オクトレオチド投与中の腹部単純 X 線検査では大腸ガスの著明な増加を認め（図 2），オクトレオチドは無効と判断した。大腸ガスはオクトレオチド投与中止後徐々に減少した。その後も腹部膨満による食事摂取困難な状態が続き，2002 年 12 月より在宅中心静脈栄養療法を導入した。

II. 考 察

SSc では多彩な消化管病変を合併することが知られており，特に小腸蠕動運動障害は約 50% に認められ，交替性下痢，腹部膨満，吸収不良症候群，腸管囊腫様気腫，CIPO を引き起こす¹⁾。また，大腸に病変が進行した場合には頑固な便秘となることがあるが，一般的には小腸蠕動運動低下による腸内細菌の増殖により下痢となることが多いとされている²⁾。

SSc に関連した CIPO は治療抵抗性であることが多いが，1991 年の Saudah らの報告³⁾以来，SSc および他の膠原病に伴った CIPO に somatostatin analog であるオクトレオチドが有効との報告が散見されている^{4～13)}。

膠原病に合併した CIPO に対しオクトレオチドを投与した症例は文献検索し得た限り 26 例であっ

表 1 入院時検査所見

〈末梢血一般〉		〈生化学的検査〉		〈免疫学的検査〉	
WBC	5600/ μ l	TP	7.8 g/dl	抗核抗体	640×
neut	76.4%	Alb	4.3 g/dl	(diffuse, speckled 型)	
lymph	11.3%	T. Bil	0.7 mg/dl	RF	<10 IU/ml
mono	10.2%	AST	35 IU/l	IgG	1680 mg/dl
RBC	522 $\times$ 10 ⁴ / μ l	ALT	42 IU/l	IgM	325 mg/dl
Hb	15.3 g/dl	LDH	401 IU/l	IgA	116 mg/dl
Ht	45.1%	γ -GT	85 IU/l	C3	94 mg/dl
Plt	23.2 $\times$ 10 ⁴ / μ l	CK	108 IU/l	C4	13 mg/dl
ESR	21 mm/hr	Aldolase	6.4 IU/l	CH50	36.9 U/ml
〈尿検査〉		BUN	4 mg/dl	抗 Scl-70 抗体	(-)
pH	7.5	Cr	0.5 mg/dl	抗 RNP 抗体	(-)
比重	1.009	Na	134 mEq/l	抗セントロメア抗体	(-)
潜血	(-)	K	3.4 mEq/l	抗 Jo-1 抗体	(-)
蛋白	(-)	T. Chol	201 mg/dl	抗 DNA 抗体	64 IU/ml
糖	(-)	CRP	0.27 mg/dl	抗 SS-A 抗体	(-)
ケトン体	(1+)	〈甲状腺検査〉		抗 Ku 抗体	(+)
便潜血反応	(-)	TSH	16.9 μ U/ml		
		FT3	2.60 pg/dl		
		FT4	1.88 ng/ml		
		抗 TG 抗体	1.9 U/ml

図1 入院後経過

図2 オクトレオチド投与前後の腹部単純X線写真
 (左) 投与前
 (中) 投与開始後7日目：著明な大腸ガスの増加を認めた。
 (右) 投与中止後2ヶ月目：大腸ガスは徐々に減少した。

た、そのうち臨床的特徴が示されていた21例と本症例を併せた計22例について検討した(表2)。基礎疾患はSSc単独が15例、SSc-筋炎重複例が4例、シェーグレン症候群(SS)1例、全身性エリテマトーデス(SLE)1例であった。22例中オクトレオチド無効例は本症例を含め3例のみであった^{14,15)}。無効例と有効例との臨床的特徴を比較したが、年齢、罹病期間、レイノー現象、臓器障害などで両群に差を認めなかった。

オクトレオチドの消化管への作用機序のうち、小腸に対しては現在、(1)消化管ホルモンの分泌を抑制し腸液の分泌を減少させる、(2)小腸での水分および電解質の分泌を抑制し再吸収を促進する、(3)小腸のmigrating motor complex Phase IIIを促進し蠕動運動を改善する、(4)蠕動運動の改善により腸内細菌の異常増殖を抑制しガス産生を減少させることなどが報告されている^{16,17)}。

一方、大腸に対するオクトレオチドの作用につい

表2 膠原病合併 CIPO に対する octreotide 投与報告例のまとめ

報告者・年	文献 番号	診断	性	罹病 期間	octreotide 投与量	効果	レイ ノー 現象	食道 蠕動 低下	肺線 維症	腎 障害	下痢	便秘	抗核 抗体	その他の自己抗体
Saudah, 1991	3	SSc	M		50 μ g	+	+		+	+	+	+		
Saudah, 1991	3	SSc	F		50 μ g	+	-		+	-	+	-		
Saudah, 1991	3	SSc	F		50 μ g	+	+		-	-	+	+		
Saudah, 1991	3	SSc	M		50 μ g	+	-		-	-	+	+		
Saudah, 1991	3	SSc	M		50 μ g	+	+		-	-	+	+		
神戸, 1996	4	SSc	F	7 年		+	+		+		-	+		
石川, 1999	5	SSc	F	4 年		+	+	+	+	-	+	+	+	
石川, 1999	5	SSc, PM	F	0 年	100 μ g	+	+	+	-	-	-	+	+	抗 RNP 抗体, 抗 Ku 抗体
植木, 1995	6	SSc	F	9 年	100 μ g	+	+				+	-	+	抗 RNP 抗体
植木, 1995	6	SSc	F	11 年	100 μ g	+	+		+		+	+	+	抗 Scl-70 抗体
山本, 1994	7	SSc	F	6 年	100 μ g	+			+	+			+	抗 RNP 抗体, 抗 DNA 抗体
Kobayashi, 1993	8	SSc	F	1 年	50 μ g	+	+			-	+	-		
Perlemuter, 1999	9	SS	F	0 年	100 μ g	+	-			+			+	抗 RNP 抗体, 抗 SS-A 抗体
Perlemuter, 1999	9	SLE	F	36 年	100 μ g	+					+	+	+	抗 RNP 抗体, 抗 DNA 抗体
Perlemuter, 1999	9	SSc	F	21 年	50 μ g	+	+	+			-	+	+	抗 Jo-1 抗体
Peter J H, 1993	10	SSc, 筋炎	F	1 年	50 μ g	+		+	+	+	+	-		
Marie I, 2001	11	PM	M	1 年	50 μ g	+					-	+	+	
Descamps, 1999	12	SSc, 筋炎	F		75 μ g	+								
松木, 2000	14	SSc	M	7 年	50 μ g	-	+	+	+	+			+	
松木, 2000	14	SSc	F	2 年	100 μ g	+	+		+	+			+	抗 Scl-70 抗体
Malcolm, 2001	15	SSc	F		50 μ g	-	+	+	+	-	+	-		
自験例, 2002		SSc, PM	F	14 年	100 μ g	-	+	+	-	-	-	+	+	抗 Ku 抗体

空欄：記載なし

ては詳細な検討は進んでいないが、ウサギでは遠位大腸（特に S 状結腸）において高圧の蠕動波が抑制され大腸運動が減少する¹⁷⁾との報告がある、また、ヒトにおいても直腸膨張感覚の低下¹⁸⁾、大腸の蠕動音の抑制¹⁹⁾が報告されており、大腸蠕動運動を抑制している可能性が示唆される。

本症例では、オクトレオチド投与前に CIPO で高率にみられる下痢は認めず、かえって種々の消化管運動改善薬や下剤に抵抗性で高度の便秘が持続していたことから大腸運動障害が主病態であると考えられた。このためオクトレオチド投与により、大腸の蠕動運動がさらに抑制され大腸ガスの著明な増加をきたし腹部膨満が増強したと考えられた。

興味深いことに、オクトレオチドが無効であった前述の Malcolm らの症例では便秘の記載はなかったが、本症例と同様にオクトレオチド投与 5 日目に大腸ガスの増加および腹腔内遊離ガスを認めた¹⁵⁾。消化管穿孔の診断にてオクトレオチドの投与が中止されたが、下部消化管造影検査、上部内視鏡検査で穿孔部位が確認されず、腹膜炎の理学的所見やデータの記載がなく保存的治療で速やかに改善したことから、CIPO や腸管囊腫様気腫（PCI）に伴う気腹

症ではないかと指摘されている²⁰⁾。

以上より、オクトレオチドは SSc の小腸病変に伴う便通障害には有効性が期待されるが、進行した大腸病変を基盤とした消化管運動障害、とくに便秘には無効ないしは増悪させる可能性が示唆され、本症例のような便秘が主症状の CIPO の場合には、オクトレオチドは使用しない方がよいと考えられた。しかし、表 2 にまとめた症例一覧では無効例の報告が少なく、下痢などの便通異常とオクトレオチドの有効性との間に関連性は認められなかった。また、消化管運動機能検査として、腸電図、消化管内圧測定、消化管シンチグラフィー²¹⁾などが試みられているが、実際の臨床で汎用されるには至っておらず、現段階では下部消化管、とくに大腸運動機能の客観的評価は困難である。今後、腸管運動の客観的な評価法の開発とともに、オクトレオチド無効例についての検討が必要と思われた。

オクトレオチドの投与量については、Saudah らの報告³⁾で、SSc 患者の最大の小腸蠕動運動誘発にはオクトレオチド 100 μ g が必要であったとされており、本症例では 1 日目 25 μ g、2 日目 40 μ g、3～5 日目 50 μ g と漸増した後、6 日目以降は 100 μ g を投

与した。オクトレオチド 50 μ g の投与で効果を認めた報告もあるが、本症例では 50 μ g 投与期間に排便回数が増加したものの腹部膨満感および排便困難は改善しなかった。

また、本症例は SSc-PM 重複症候群であり、抗 Ku 抗体陽性であった。日本人では抗 Ku 抗体は重複症候群、特に SSc-PM 重複例に特異的と言われ^{22,23)}、関連のある臨床所見としてレイノー現象、SSc 様皮膚硬化、筋炎症状、関節炎、食道運動機能低下などが報告されている^{23,24)}。これまで報告された CIPO 合併 SSc-筋炎重複症例で明確に抗 Ku 抗体の測定結果が記載されているのは、石川らと本症例の 2 例のみである^{5,10,25~27)}。抗 Ku 抗体陽性例では重篤な臓器障害の合併は認められないとされているが、CIPO との関連性については今後の症例の蓄積・検討が必要と考えられた。

謝 辞：本稿を終えるにあたり、本症例の抗 Ku 抗体を測定頂いた三森経世先生に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Sjogren RW, et al. : Gastrointestinal features of scleroderma. *Curr. Opin. Rheumatol.* **8** : 569-575, 1996.
- 2) 高橋裕樹：膠原病の消化管病変。日臨免誌 **24** : 112-124, 2001.
- 3) Saudah HC, et al. : Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma. *N. Engl. J. M.* **325** : 1461-1467, 1991.
- 4) 神戸直智, 他：オクトレオチドが奏効した全身性強皮症に伴う難治性イレウス症状。皮膚科の臨床 **38** : 567-570, 1996.
- 5) 石川 守, 他：偽性腸閉塞を合併した全身性硬化症症例の検討。リウマチ **39** : 768-773, 1999.
- 6) 植木宏明, 他：全身性強皮症の消化管病変に対する octreotide の試み。平成 7 年度厚生省特定疾患研究報告書。
- 7) 山本俊幸, 他。octreotide が有効であった scleroderma bowel の 1 例。日皮会誌 **104** : 793-794, 1994.
- 8) Kobayashi T, et al. : Response to octreotide of intestinal pseudoobstruction and pneumatosis cystoids intestinalis associated with progressive systemic sclerosis. *Int. Med.* **32** : 607-609, 1993.
- 9) Perlemuter G, et al. : octreotide treatment of chronic intestinal pseudoobstruction secondary to connective tissue disease. *Arthritis Rheum.* **42** : 1545-1549, 1999.
- 10) Peter JH, et al. : Severe intestinal pseudoobstruction in a patient with systemic sclerosis. Successful treatment with octreotide. *J. Rheumatol.* **20** : 2175, 1993.
- 11) Marie I, et al. : Intravenous immunoglobulins and octreotide as obstruction revealing a recurrence of polymyositis. *Rheumatology* **40** : 1072-1073, 2001.
- 12) Descamps V, et al. : Global improvement of systemic scleroderma under long-term administration of octreotide. *Eur. J. Dermatol.* **9** : 446-448, 1999.
- 13) Verne GN, et al. : Effect of octreotide and erythromycin on idiopathic and scleroderma-associated intestinal pseudoobstruction. *Dig. Dis. Sci.* **40** : 1892-1901, 1995.
- 14) 松木美香子, 他：偽性腸閉塞を合併した全身性強皮症の 2 症例。九州リウマチ **19** : 78-81, 2000.
- 15) Malcolm A, et al. : Intestinal perforation associated with octreotide therapy in scleroderma. *Am. J. Gastroenterol.* **96** : 3206-3208, 2001.
- 16) 川見弘之, 他：癌性腹膜炎による消化管閉塞に対し octreotide の投与が有効であった 1 例。日臨外会誌 **61** : 1919-1925, 2000.
- 17) John KD, et al. : octreotide acetate inhibits motility in the rabbit distal colon. *Eur. Surg. Res.* **29** : 311-318, 1997.
- 18) Owyang C : octreotide in gastrointestinal motility disorders. *Gut suppl.* **3** : S11-S14, 1994.
- 19) M R von der Ohe, et al. : Differential regional effect of octreotide on human gastrointestinal motor function. *Gut* **36** : 743-748, 1995.
- 20) Yarze JC, et al. : Free intra-abdominal gas associated with octreotide use : intestinal perforation or benign pneumoperitoneum associated with underlying systemic sclerosis? *Am. J. Gastroenterol.* **97** : 1844-1845, 2002.
- 21) 山内昌哉, 他：大腸シンチグラム法による大腸運動能の評価。消化器科 **30** : 702-710, 2000.
- 22) Mimori T, et al. : Characterization of high molecular weight acidic nuclear protein recognized by autoantibodies in sera from patients with polymyositis-scleroderma overlap. *J. Clin. Invest.* **68** : 611-620, 1981.
- 23) Cooley HM, et al. : Clinical and serological associations of anti-Ku antibody. *J. Rheumatol.* **26** : 563-567, 1999.

- 24) 諏訪 昭, 他: 抗 Ku 抗体. 日本臨床 **57**: 450-452, 1999.
- 25) 白子順子, 他: 麻痺性イレウスと腸管囊腫様気腫, 気腹を合併した overlap 症候群 (強皮症, 多発性筋炎) の 1 剖検例. 日消病会誌 **97**: 1031-1037, 2000.
- 26) 菊池正俊, 他: 腸管囊腫様気腫を合併した多発性筋炎と強皮症のオーバーラップ症候群の 1 例. 中部リウマチ **28**: 153-154, 1997.
- 27) 清水忠典, 他: Sclerodermatomyositis に併発した腸管囊腫様気腫の 1 例. 日消外会誌 **22**: 1919-1921, 1989.