混合性結合組織病の経過中に全身性の urticarial vasculitis を呈した 1 例

柴 崎 敏 昭・中 野 広 文・村 井 誠 三
児 玉 和 也・石 本 二見男・宮 原 正

Jpn. J. Clin. Immun., 12(1) : 123~128, 1989.

A case of systemic urticarial vasculitis in the patient with mixed connective tissue disease

Toshiaki Shibasaki, Hirofumi Nakano, Seizo Murai,
Kazuya Kodama, Fumio Ishimoto and Tadashi Miyahara

The Second Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine

【Summary】

A 26-year-old female patient of mixed connective tissue disease (MCTD) associated with urticarial vasculitis was reported here. Early symptoms of the case were Raynaud's phenomenon, sausage fingers, slight fever, facial eruption and abnormal high levels of CPK 401 U/ml and anti-ENA antibody (312,500) in February 1978.

While she had been treated with 10 mg prednisolone a day, she noticed systemic urticaria-like eruption associated with hypocomplementemia in September 1984. She was readmitted for further examination of skin eruptions. Skin biopsy findings showed the leucocytoclastic vasculitis.

Then 60 mg prednisolone a day could control urticarial vasculitis for the first month.

It is well known that urticarial vasculitis is usually complicated with systemic lupus erythematosus, but urticarial vasculitis would be scarcely associated with MCTD. High titer of anti-RNP antibody has been suggested for the significant pathogenesis. As the case present here was not clinically active, more detailed studies are required to know the pathogenesis of coexistence of urticarial vasculitis and MCTD.

Key words : urticarial vasculitis,
leucocytoclastic vasculitis,
MCTD

【概 要】

26歳、女性。約7年間、混合性結合組織病(MCTD)の診断のもとに、prednisolone 10 mg/日を主体として加療中、血清補体価の低下とともに全身にじんま疹様の皮疹が生じ、臨床的 urticarial vasculitis と考えられ皮膚生検にて形態的に leucocytoclastic vasculitis と診断された。このため prednisolone 60 mg/日に増量したところ、皮疹は消退と再発を繰り返したが、約1ヵ月後にほぼ消失し、ステロイド剤を維持量まで減量し得た。全身性エリテマトーデス(SLE)による leucocytoclastic vasculitis の合併は以前よりよく知られているが、今回 MCTD に全身性の本症が合併した稀な症例を経験したので報告する。

I. 緒 言

MCTD の皮疹は湿疹様ないし小円形状で手指とときに顔面に出現することが知られている。このような皮疹は未治療の MCTD にしばしば出現するが、疾患活動性の減弱とともに、すみやかに消退する。

今回、長期観察中、安定期にあると思われる MCTD の1例で、低補体血症の後にじんま疹様の皮疹が全身に出現し、ステロイド剤の増量が奏効した1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

患 者：23歳、女性。

主 訴：顔面、体幹の皮疹。

現病歴：昭和53年2月より手指のレイノー症状およびソーセージ様腫脹、微熱、顔面と手掌および手背に発疹がみられ当科外来を受診した。入院時検査成績ではCPK 401 U/ml、抗 ENA 抗体 312,500 倍を認め、以上より本例を MCTD と診断した。治療は肺および腎病変を認めなかったため methylprednisolone 32 mg/日の投与を開始したところ、上記症状と CPK 値の改善がみられ、以後外来観察となった。昭和59年9月、左上腕の肘関節部付近に針頭大の丘疹が出現、次第に上腕全体、背部、右上腕および腹部に拡がった。丘疹は地図状に癒合し、拡がり日々変化し、きわめて強い掻痒感と微熱を伴った。このため9月21日当内科へ再入院した。

入院時現症：身長 152 cm、体重 42 kg、体温 37.2°C、脈拍 70/分、整、血圧 100/70 mmHg、小指頭大～鶏卵大の膨疹がほぼ全身に存在し、部位により手挙大以上に至る地図状癒合をしていた(図1)。肝、脾、腎は触知せず、神経学的に異常は認めず。

入院時主要検査成績(表1)：白血球の軽度の左方移動、血沈の軽度亢進、CRP 陰性で炎症所見は軽かった。一方、血清学的検索では ANF 1,280 倍、抗 ENA 抗体 62,500 倍と前回入院と同様に高値のままであったが、

C₃ 48 mg/dl、C₄ 12 mg/dl と低補体血症を呈していた。

入院後経過(図2)：皮膚科的にはじんま疹様皮疹の診断のもとに prednisolone 30 mg/日へ増量するとともに皮膚生検を施行した。皮膚生検像(図3)は真皮上～中層にかけて血管壁の断裂、不整と血管周囲に著明な核崩壊像を呈する好中球主体の細胞浸潤、一部に好酸球浸潤ならびに赤血球の extravasation を認める leucocytoclastic vasculitis であった。入院直前より prednisolone 30 mg/日への増量にもかかわらず、皮膚症状および免疫学的所見が改善しないため、9月28日より prednisolone を1日 60 mg まで増量したところ、皮膚掻痒感の

図1 Urticarial vasculitis

強い掻痒感を伴う丘疹が上腕、背部、腹部に散見され、一部癒合して地図状を呈した。

表 1 入院時検査成績

末梢血液		血清学	
RBC	$419 \times 10^4 / \text{mm}^3$	CRP	(-)
Hb	13.2 g/dl	ASO	60 Toddunit
Ht	38.2 %	RA テスト	(-)
WBC	$8,900 / \text{mm}^3$	緒方法	(-)
stab	4 %	ガラス板法	(-)
seg	73 %	TPHA	(-)
Eosino	3 %	肺機能	
Mono	2 %	% VC	100 % 以上
Lymph	18 %	FEV _{1.0} %	90 %
Plate	$36.1 \times 10^4 / \text{mm}^3$	D _{Leo}	96 %
Reti	17 % ₀	腎機能	
凝固系		CCr	87 ml/min
PT	94 %	PSP (15 分値)	26.7 %
APTT	23.8 秒	尿検査	
フィブリノーゲン	215 mg/dl	Osm	739 mosm/kg・H ₂ O
TT	100 % 以上	S. G.	1.023
HPT	100 % 以上	pH	6
血液生化学		protein	(-)
GOT	17 mU/ml	suger	(-)
GPT	24 mU/ml	occult	(-)
LDH	304 mU/ml	Sed. RBC	0~1 /HPF
ChE	443 mU/ml	WBC	0~2 /HPF
γ-GTP	8 mU/ml	Cast	(-)
CPK	15 mU/ml	免疫系	
T-Bil	0.5 mg/dl	LE テスト	(-)
D-Bil	0.1 mg/dl	LE 細胞	(-)
Alp	1.3 BLu/l	抗核抗体	1,280 × (speckled)
LAP	120 GRu	DNA テスト	80 × 未満
BUN	15 mg/dl	抗 DNA 抗体	1.0 U/ml 以下
Cr	0.5 mg/dl	抗 ENA 抗体	62,500 ×
UA	2.5 mg/dl	抗 RNP 抗体	(+)
T. Cho	143 mg/dl	抗 Sm 抗体	(-)
T. G	83 mg/dl	CIC	1.5 μg/ml 以下
Na	144 mEq/l	C ₃	48 mg/dl
K	4.1 mEq/l	C ₄	12 mg/dl
Cl	106 mEq/l	CH ₅₀	30.3 U/ml
T. P	8.4 g/dl	T cell	86 %
Alb.	63.0 g/dl	B cell	9 %
α ₁	3.4 g/dl		
α ₂	9.3 g/dl		
β	8.2 g/dl		
γ	15.9 g/dl		
免疫グロブリン			
IgG	1,850 mg/dl		
IgA	470 mg/dl		
IgM	268 mg/dl		
IgE	130 U/ml		
血 沈			
1 時間値	21 mm		
2 時間値	40 mm		

(——は異常値を示す)

軽減とともに皮膚症状と免疫学的所見の改善がみられ、prednisolone の漸減を行い 11 月 1 日退院となった。この頃にはじんま疹様皮疹は局所的に散発するのみであり、また、C₃ 71 mg/dl、C₄ 23 mg/dl と血清補体値は全く正常化した。その後、皮疹の出現は全く認められず、

prednisolone 7.5 mg/日にて MCTD の症状は安定し現在まで数年を経過している。

III. 考 案

今回報告した症例は MCTD の経過中にじんま疹様皮

図2 臨床経過表

図3 皮膚生検組織図 (HE, 400倍)

左上腕皮膚生検像である。真皮上～中層で血管周囲に好中球、一部好酸球浸潤あり、ほとんどが脱核した leucocytoclastic vasculitis 像を呈する。

疹が出現、同部の皮膚生検より臨床的に典型的な urticarial vasculitis と診断された。urticarial vasculitis は元来、皮膚の形態的特徴ある所見を伴うじんま疹様皮疹、関節痛、腹痛および低補体血症を呈する症例を総括して呼称していた^{1,2)}。また別名 hypocomplementemic vasculitis などと呼ばれ³⁾、通常、抗核抗体、抗 DNA

抗体、LE 細胞などは陰性であり、SLE の診断基準は満たさない。一方、二次性 urticarial vasculitis はいくつかの膠原病に随伴してみられ、特に SLE に合併する報告が多い。

一般に SLE にじんま疹様皮疹が出現する頻度は 2.5～22% とされ⁴⁻⁶⁾、低補体血症の強い疾患活動性の高い

時期に一致してみられる。その発現部位は顔あるいは体幹などに限局することもあるが、じんま疹と同様に再発を繰り返すことが特徴である。

今回の症例でみられた urticarial vasculitis は比較的長期間にわたり追跡した MCTD に出現した稀な所見である。著者らの調べた範囲内では MCTD に合併した urticarial vasculitis は数例であり、しかもその大部分は皮疹が顔面に限局したものが多い。さらに MCTD は SLE と異なり、もともと低補体血症を呈しにくい点より、本症にじんま疹様皮疹が併発する機序に興味をもたれる。

じんま疹様皮疹の発現機序は不明な点が多いが、SLE での皮膚生検にて得られた形態的検索から、皮膚血管壁への免疫グロブリンや補体の沈着を認めた報告、さらに血中の免疫複合体が上昇していることなどより⁷⁾、SLE に伴うじんま疹様皮疹の発現には免疫複合体の関与が示唆されている。しかし免疫複合体がじんま疹様皮疹の発生時に、必ずしも検出されないとの報告もあり、免疫複合体以外の因子の関与も考えられる。一方、Johansson らの 2 例の MCTD の顔面紅斑の生検で leucocytoclastic vasculitis の所見がみられた報告⁸⁾にみるごとく、血中高力価の抗 RNP 抗体との関連を示唆する考え方がある。しかし今回検討した症例では urticarial vasculitis 発現時に抗 RNP 抗体価の上昇あるいは関節症状、手指の腫脹はなかったが、低補体血症が先行して、これとじんま疹様皮疹の消退が相関した。免疫複合体の検索が十分に行われていないので問題があるが、本症例での urti-

carial vasculitis の発現には SLE でみられる低補体血症をきたす病態に近似したものが想定された。

urticarial vasculitis の治療にはステロイド剤の大量投与が行われるが、抵抗性を示す症例にはステロイドパルス療法が行われ、皮疹の消失を認めた報告もある⁹⁾。一般にステロイド剤に対する反応性は低補体血症が明らかな場合にその有効性が高いとされているが、理由は不明である。

今回の MCTD 例は prednisolone 30 mg/日の投与では皮疹の消退は全くみられず、60 mg/日に増量して 1～2 週間の経過で消退しはじめ、その後、ステロイド剤の漸減にても皮疹の増悪はなく何ら問題なく数年を経ている。

urticarial vasculitis の予後は一般に良好といえるが、SLE では腎障害が進行して死亡する例が多いとの報告もある¹⁰⁾。したがって今後は数多くの詳細な症例検討が望まれる。

IV. 結 語

MCTD に全身性の urticarial vasculitis を合併した稀な 1 例を報告したが、皮疹の発生機序は文献的にも全く不明であった。

本論文の要旨は第 15 回日本臨床免疫学会総会（札幌）で発表した。

文 献

- 1) Monroe, E.E.W. : Urticarial vasculitis : On updated review. *Ann. Acad. Dermatol.*, 5 : 88～95, 1981.
- 2) Phanuphak, P., Kohler, P.F., Stanford, R.E. : Vasculitis in chronic urticaria. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 65 : 436～444, 1980.
- 3) McDuffie, F.C., Sams, W.M.Jr., Maldonado, J.E., Andreini, P.H., Conn, D.L., Samayoa, E.A. : Hypocomplementemia with cutaneous vasculitis and arthritis. *Mayo. Clin. Proc.*, 48 : 340～348, 1979.
- 4) O'Loughlin, S., Schroeter, A.L., Jordon, R.E. : Chronic urticaria-like lesions in systemic lupus erythematosus. *Arch. Dermatol.*, 114 : 879～883, 1979.
- 5) Provost, T.T., Zone, J.J., Synkocski, D. : Unusual cutaneous manifestation of systemic lupus erythematosus : I. Urticaria-like lesions. Correlation with clinical and serological abnormalities. *J. Invest. Dermatol.*, 75 : 495～499, 1980.
- 6) Van Der Horst, J.C., Bronsveld, W. : Urticarial vasculitis in a patient with systemic lupus erythematosus : a case report. *Clin. Exp. Dermatol.*, 6 : 489～494, 1981.
- 7) Mackel, S.E., Jordon, R.E. : Leukocytoclastic vasculitis, a cutaneous expression of immune complex disease. *Arch. Dermatol.*, 118 : 296～302, 1982.
- 8) Johansson, E.A. et al. : Mixed connective tissue disease. A follow up study of 12 patient with special reference to cold sensitivity and

- skin manifestation. *Acta Dermavenereol*, 61 : 225~233, 1981.
- 9) 湯原孝典・松村高幸・山根一秀・鈴木博史・河野一郎・木花島悌藏・柏木平八郎：パルス療法が奏効した leukocytoclastic vasculitis を伴った全身性エリテマトーデスの1例. *日臨免誌*, 9 : 304 ~308, 1986.
- 10) Hovath, A., Kramer, M., Ablonczy, E. : Clinical evaluation and pathomechanism of Urticaria-like skin eruption in systemic lupus erythematosus. *Acta Dermatovener.*, 62 : 253~256, 1982.
-