感染性心内膜炎との鑑別が問題となった 全身性エリテマトーデスの1例

佐藤 健比呂・小澤 哲夫・菊池 正俊
長尾 政之助・中野 正明・霜 鳥 孝*・荒川 正昭

Jpn. J. Clin. Immun., 12 (3) : 337~343, 1989.

A case of systemic lupus erythematosus mimicking the features of infective endocarditis

Takehiro Sato, Tetsuo Ozawa, Masatoshi Kikuchi,
Masanosuke Nagao, Masaaki Nakano, Takashi Shimotori* and Masaaki Arakawa

Department of Medicine (II), Niigata University School of Medicine

** Department of Medicine, Niigata Rinko Sogo Hospital*

[Summary]

A case of systemic lupus erythematosus (SLE) mimicking the features of infective endocarditis (IE) was reported.

A 38-years-old female who had suffered from rheumatic fever in childhood received the first mitral valve replacement for her remnant rheumatic valvular disease in 1967. In 1981, she visited first our hospital complaining of her joint pains and was diagnosed as rheumatoid arthritis. She also had proteinuria and hematuria, therefore renal biopsy was done. Histological diagnosis was IgA nephropathy. The second mitral valve replacement was performed on August in 1985 because of large intraventricular thrombosis. Three months after the second surgery, she developed severe arthralgia, and high spiking fever and dyspnea appeared 6 months later. IE was suspected and large dose of antibiotics was administered. But her symptoms did not improved, she was transferred to our hospital on March in 1986.

The patient had systolic heart murmur and swelling of several joints. Although erythrocyte sedimentation rate, CRP and gamma-globulin were increased, repeating venous and arterial blood cultures revealed no organisms. She had also leukopenia, high titers of anti-nuclear and anti-ds DNA antibodies. She was diagnosed as SLE, however we could not denied IE completely. Combination therapy of antibiotics and prednisolone was started. Her symptoms and laboratory abnormalities improved gradually after the treatment.

Many clinical similarities exist between SLE and IE and there were some reports that IE

shows leukopenia and autoantibodies. We must carefully differentiate both diseases especially after heart surgery.

Key words : SLE,

infective endocarditis,

IgA nephropathy,

rheumatic fever

【概 要】

弁置換術後に発熱をきたし、感染性心内膜炎 (IE) が疑われたが、全身性エリテマトーデス (SLE) と判明した 1 例を経験したので報告する。症例は 38 歳の女性で、幼少時リウマチ熱に罹患し、42 年、僧帽弁置換術を受けている。56 年、多発性関節炎などから慢性関節リウマチを疑われ、腎生検で IgA 腎症も判明した。60 年、2 度目の弁置換術を行ったが、術後 3 ヶ月より関節炎が増悪し、半年後より高熱、心不全症状が出現したため IE が疑われ、抗生剤による治療が続けられたが改善せず、当科に転院した。白血球減少、蛋白尿、抗核抗体ならびに抗二本鎖 DNA 抗体高値などを認めたため SLE と診断したが、IE も否定できず、抗生剤と副腎皮質ステロイド薬を併用した。

IE と SLE では臨床症状に類似点が多く、IE で白血球減少、自己抗体の認められる例も報告されており、さらに、両者の治療法が異なることなどから、鑑別には十分な注意が必要であると思われた。

I. はじめに

近年、全身性エリテマトーデス (以下 SLE) の診断については、免疫学的検査法の進歩や診断基準の改訂などに伴って、問題点が少なくなってきた。しかし、いまだに細菌・ウイルス感染との鑑別が難しい場合も少なくない。

今回私たちは、リウマチ性弁膜疾患の弁置換術の 3 ヶ月後に関節炎の増悪、約半年後に高熱、心不全症状を示し、当初、感染性心内膜炎 infective endocarditis (以下 IE) が疑われたが、諸種の検査から SLE と診断した 1 例を経験したので、若干の検討を加えて報告する。

II. 症 例

症 例 : 38 歳, 女性。

家族歴 : 兄, 母方祖母が慢性関節リウマチ (以下 RA) に罹患している。

既往歴 : 昭和 33 年, リウマチ熱 (以下 RF) に罹患した。昭和 36 年 3 月, 発熱, 関節痛, 鼻出血, 息切れ, 頸部リンパ節腫脹, 心尖部の収縮期雑音を認め、リウマチ性心内膜炎と診断された。当時、血沈 1 時間値 75 mm, CRP 3+, ASLO 値 500 Todd 単位, 血清 γ -グロブリン 1.69 g/dl であった。また、末梢血液像には異常なかったが、心電図で PQ 延長, 胸部 X 線で心拡大が認められた。昭和 43 年 6 月, 僧帽弁閉鎖不全症兼狭窄症と診断され、僧帽弁置換術を受けた。

現病歴 : 昭和 56 年 5 月から、対称性、多発性の関節

炎と朝のこわばりが出現し、同時に蛋白尿と血尿を指摘された。その後も関節炎は持続し、RA と診断された。アスピリンにより関節炎は軽快したが、蛋白尿、血尿が持続するため、同年 9 月当科に入院した (第 1 回目)。

入院時、心肥大が認められ、肝を 3 横指触知したが、関節に変形はなかった。

検査成績では、血沈は、1 時間値 8 mm, 赤血球 $508 \times 10^4/\text{mm}^3$, 白血球 $5,000/\text{mm}^3$, 血小板 $20.9 \times 10^4/\text{mm}^3$ と正常であったが、リンパ球減少 ($300/\text{mm}^3$) がみられた。また、1 日 0.4 g の蛋白尿、毎視野多数の血尿を認めたが、腎機能は正常であった。血清総蛋白と γ -グロブリンは、それぞれ 6.5 g/dl, 1.0 g/dl と正常で、電解質、肝機能、脂質も異常なかった。CRP, ASLO とも陰性であったが、RA が 2+ であった。また、IgG 913 mg/dl, IgA 279 mg/dl, IgM 89 mg/dl, C₃ 69.9 mg/dl, C₄ 28.9 mg/dl, CH₅₀ 34 U/ml と、免疫グロブリン、補体蛋白・活性とも正常であった。抗核抗体は陰性で、抗 DNA 抗体も 6.7 U/ml であった。なお、心電図で心房細動が認められた。

蛋白尿・血尿の精査のため腎生検を行ったところ、光顕でメサングウム細胞と基質の軽度の増殖を、蛍光抗体法でメサングウム領域に IgA と C₃ の沈着を認めたため、IgA 腎症と診断した (図 1)。なお、電顕観察用標本には糸球体が認められなかった。

60 年 7 月 1 日、脳血栓を発症し、新潟大学第 2 外科に入院したが、心内血栓もみられたため、8 月に 2 度目の

図 1 腎蛍光抗体所見

糸球体のメサンギウムに、IgA の粗大顆粒状の沈着を認める。
C₃ も同様の沈着を認めた。

表 1 入院時検査成績 1

血 沈：	185mm/h	生化学：	
		総蛋白	7.8 g/dl
末梢血：		Alb	46.4 %
赤血球	$294 \times 10^4 / \text{mm}^3$	$\alpha 1$	4.9 %
Hb	8.2 g/dl	$\alpha 2$	6.2 %
Ht	23.1 %	β	11.4 %
白血球	$3,000 / \text{mm}^3$	γ	31.1 %
St	11 %	Na	132 mEq/l
Seg	79 %	K	3.6 mEq/l
Lym	7 %	Cl	92 mEq/l
Mo	3 %	BUN	18 mg/dl
血小板	$24.9 \times 10^4 / \text{mm}^3$	Cr	0.7 mg/dl
		UA	3.4 mg/dl
検 尿：		GOT	36 IU/l
蛋白	(1+)	GPT	19 IU/l
糖	(-)	LDH	744 IU/l
沈査 RBC	5 ~ 6 /hpf	Alp	400 IU/l
WBC	7 ~ 8 /hpf	T. bil	0.7 mg/dl
Cast	1 ~ 2 /hpf	T. chol	235 mg/dl
		CPK	16 IU/l
血清学：		Fe	43 $\mu\text{g/ml}$
ASLO	100 Todd >	Cu	139 $\mu\text{g/ml}$
CRP	3.0 mg/dl		
RA	(2+)		
BFP	(-)		

僧帽弁置換術、三尖弁形成術ならびに血栓除去術を受けた。

同年9月17日に退院したが、11月から関節痛が増強した。61年3月初旬から最高38~39°C台の弛張熱、心不全症状も出現したため、IEを疑われて、25日某院胸外科に入院した。

Benzylpenicillin potassium 9×10^6 単位/日、Latamoxef sodium 2 g/日を約4週間使用されたが、臨床ならびに検査所見に改善がみられなかったため、同年4月21日、当科に転院した(第2回目)。なお、血液培養で菌は検出されなかった。

入院時現症：身長163 cm、体重33 kgと高度の瘡癤を認め、体温は37.2°Cで、高熱はみられなかった。血圧は104/68 mmHg、脈拍は84/分で不整であった。結膜には貧血が認められたが、黄疸はなかった。顔面紅斑はなかったが、口内炎を認め、両側頸部～腋窩に小豆大のリンパ節を数個触知した。胸部では、第3肋間胸骨左縁に収縮期雑音を聴取したが、肺ラ音は聴取しなかった。腹部では、肝を1横指触知した。四肢には、浮腫がなく、

神経学的には左バビンスキー反射が陽性であった。

なお、両側の膝と手関節に腫脹がみられたが、変形はなく、また、溢血斑、Osler 痛斑、爪下出血、Janeway 発疹などの皮膚梗塞症状も認めなかった。

入院時検査成績(表1, 2)：血沈は高度に亢進し、末梢血液検査では正球性正色素性貧血と白血球・リンパ球減少がみられた。また、尿検査では軽度の蛋白尿と血尿が認められた。

血清生化学検査では、高 γ -グロブリン血症を認め、LDHも高値であった。血清学的検査では、CRPは軽度上昇し、リウマトイド因子は2+、梅毒反応生物学的偽陽性(以下BFP)は認めなかった。なお血清鉄は減少していたが、銅は正常であった。

免疫学的検査では、多クローン性の免疫グロブリンの増加がみられたが、補体蛋白と活性は正常であった(CH_{50} 正常値：32~59 U/ml)。また、抗核抗体は5,120倍以上で、抗二本鎖DNA抗体もRIAで83.9 U/ml、Clithidia-lucillaeを用いた間接蛍光抗体法で1,280倍以上と高値を示し、抗SSA抗体ならびにLE細胞も陽性

表2 入院時検査成績2

免疫学：		リンパ球サブセット	
免疫グロブリン・補体			
IgG	2,428.1 mg/dl	OKT 3	34.8 %
IgA	559.2 mg/dl	OKT 4	18.4 %
IgM	214.8 mg/dl	OKT 8	34.0 %
.		Leu 7	35.8 %
C ₃	91.6 mg/dl	Leu 12	12.6 %
C ₄	21.5 mg/dl	HLA-DR	51.6 %
CH ₅₀	53 U/ml		
自己抗体		HLA typing	
抗核抗体	$\times 5,120 <$	A ₂₆ , BW ₆₁ , BW ₅₅ , CW ₁ , CW ₃ ,	
抗DNA抗体		DR ₄ , DRW ₉	
RIA	83.9 U/ml	腎機能：	
C-L	$\times 1,280 <$	内因性 Ccr	
抗RNP抗体	—	46.1 ml/分	
抗Sm抗体	—	心電図：	
抗SSA抗体	+	心房細動	
抗SSB抗体	—	胸部X-P：	
LE細胞	+	CTR 60%	
		心エコー：	
		心嚢液 (+)	
		vegetation (—)	
免疫複合体		腹部エコー：	
IgG-CIC	8.0 μ g/ml	肝静脈の拡張	
IgA-CIC	3.7 μ g/ml	脾腫大	
IgM-CIC	4.9 μ g/ml	眼科：	
		Roth 斑 (—)

図 2 手指骨レ線像

明らかなびらん性変化は認められない。

症例：YN, 38歳, 女性

'86 3月

PCG : Benzylpenicillin potassium

LMOX : Latamoxef sodium

CPM : Cefpiramide sodium

PSL : Prednisolone

図 3 本例の経過

であった。なお、血中免疫複合体 (抗 C_3 法, 以下 CIC) は、各クラスとも陽性であった (正常値は各クラスとも $2.5 \mu\text{g/ml}$ 以下)。リンパ球サブセットでは、OKT 3, OKT 4 が減少し、HLA-DR が増加し、HLA typing では、DR₄ が陽性であった。

また、腎機能は、Ccr 46.1 ml/分 と中等度に低下し、心電図で心房細動を、胸部X線写真で心拡大を認めたが、心エコーで、vegetation などはなかった。

手指骨ならびに手関節X線写真 (図2) では、強い骨萎縮を認めたが、関節裂隙の狭小化や破壊像はなかった。

入院後の経過 (図3): 当初、IE を最も疑い、起炎菌同定を目的として3日間抗生剤を中止し、血液培養を頻回に繰り返したが、菌は検出されなかった。4日目より、抗生剤の使用を再開したが、免疫学的検査結果が判明し、SLE の可能性も考えられたため、併せて prednisolone (以下 PSL) 40 mg/日 を使用した。

抗生剤は8週使用して中止し、以後 PSL 単独で治療したが、PSL 20 mg/日 減量時に、関節炎の悪化がみられたため、再度 PSL を 30 mg/日 に増量した。その後、自覚症状は消失、検査所見も改善し、61年10月13日に新潟臨港総合病院に転院した。62年4月5日同院を退院し、63年12月現在、外来で PSL 12.5 mg/日 を服用し、白血球 $8,800/\text{mm}^3$, CRP 陰性、抗核抗体陰性、抗 DNA 抗体 1 U/ml 以下、 CH_{50} 44 U/ml と順調に経過している。なお、ステロイドは、RF 発症時のほかは、脳血栓時、脳浮腫改善の目的で短期間使用された以外は、当科2回目入院時まで使用されていない。

III. 考 察

本例の小児期のエピソードに関しては、ASLO 高値、心炎、多関節炎、発熱、血沈亢進、CRP 陽性、心電図上のPQ延長などの所見からRFと考えられる^{1,2)}。Liebman-Sachs 型心内膜炎を伴った若年発症 SLE であった可能性は、SLE の活動性を示唆する所見に乏しく、また、少量のステロイドで軽快したことなどからも否定的であろう。

本例の SLE 発症は、昭和56年の関節炎出現時であったと考えられるが、当時 SLE を示唆する他の所見としてはリンパ球減少があるのみで、腎生検所見も典型的 IgA 腎症であった。IgA 腎症を呈する疾患スペクトラムは広く、SLE もその1つと考えられているが³⁾、この時点では、対称性、多発性の関節炎、朝のこわばり、リウマトイド因子陽性などから、本例は初期のRAと考えるのが妥当であったと思われる。以後、心臓外科手術などのストレスも加わって、SLE としての所見が顕性化

してきたものと推察される。なお、2回目入院時には抗凝固療法中のため、腎生検が行えなかったが、各クラスの CIC が陽性であったことなどから、糸球体には IgA 以外の免疫グロブリンや補体の沈着も認められ、いわゆるループス腎炎に合致した所見が得られたものと推測される。

ところで本例のごとく、人工弁置換術後に、全身倦怠感、食思不振、体重減少などの全身症状、弛張熱、関節炎、心不全症状などがみられた際には、IE、なかでも人工弁性心内膜炎 prosthetic valve endocarditis (以下 PVE) が疑われる。PVE は、術後2ヵ月以内に発症する早期 PVE と、それ以降に発症する晚期 PVE に分類されるが、いずれも確定診断には血液からの菌の証明が必要である。しかし、その約10%で菌が検出されないといわれており、臨床所見や検査所見、治療経過などから診断せざるをえないことも少なくない⁴⁾。

IE と SLE はともに炎症性消耗性疾患であるため、臨床症状に共通する点が多い。全身倦怠感、体重減少、食思不振などの全身症状、 38°C 以上の発熱、多発性非破壊性関節炎などは高率にみられ、心雑音や心不全も、IE ではほぼ必発であるが、SLE でもそれぞれ5%、20%にみられるといわれている⁵⁾。さらに、IE では皮膚症状や脳血管障害などの血管塞栓症状、免疫学的機序による腎炎^{6,7)}から血尿、蛋白尿、高窒素血症を示すことも知られており、この際には SLE の皮疹、CNS ループス、ループス腎炎などとの鑑別が必要となろう。

また、検査では、貧血、血沈亢進、高 γ -グロブリン血症などが共通してみられるが、一般に IE では白血球が著しく増加するのに対して、SLE では活動期に減少するため、鑑別上有用と考えられる。しかし、IE で白血球減少を認めた例も報告されており⁸⁾、また、重篤な感染症では白血球はむしろ減少するといわれている。

一方、SLE は自己免疫性疾患であり、血中から抗核抗体、抗 DNA 抗体、LE 細胞などの自己抗体が検出され、とくに抗 DNA 抗体は疾患特異性が高いと考えられている。しかし、持続する感染病巣が、多彩な自己免疫現象を惹起することは、実験病理学的にも、臨床的にも実証されており、IE においても多彩な自己抗体の出現することが知られている。リウマトイド因子、BFP、抗核抗体などはしばしば検出され^{9,10)}、LE 細胞や抗 DNA 抗体などの SLE に特異性の高い抗体の出現を認めた例^{8,11)}も報告されている。また、補体に関しては、他の感染症と異なり、IE では低下を認める例が多く¹²⁾、血中より補体を含む免疫複合体が高頻度に検出されることが知られている¹³⁾。本例では補体活性は正常であったが、

仮に低下していたとしても、そのみで IE は否定できない。

最終的に、多発性非破壊性の関節炎、白血球・リンパ球減少、LE 細胞・抗 2 本鎖 DNA 抗体・抗核抗体陽性などから、本例は SLE と診断した¹⁴⁾が、このことは、抗生物質単独による治療が無効であったこと、ステロイド減量時に症状ならびに検査所見の悪化を認めたこと、現在もステロイド単独で経過良好であることなどからも支持されると考えられる。

IV. 結 語

以上、リウマチ性弁膜疾患の手術後に、関節炎の悪化、弛張熱、心不全症状、炎症所見を認め、IE が疑われたが、諸種の検査や治療経過などから SLE と考えられた 1 例を報告した。

IE、とくに菌の検出されない例と SLE の鑑別は、両者の治療法がまったく異なることなどからも慎重を要すると考えられた。

なお、本論文の要旨は、第 31 回日本リウマチ学会総会（於、東京）で発表した。

文 献

- 1) Stollerman, G.H., Markowitz, M., Taranta, A. et al. : Jones criteria (revised) for guidance in the diagnosis of rheumatic fever. *Circulation*, 32 : 664~668, 1965.
- 2) 大国真彦：リウマチ熱の診断および内科的治療基準。リウマチ, 15 : 185~189, 1975.
- 3) Gnann, J.W.Jr., Cobbs, C.G. : Infections of prosthetic valves and intravascular devices, *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Edited by Mandell, G.L., Douglas, R.G.Jr., Bennett, J.E., Willy Medical Publication, New York, 1985, pp. 530~539.
- 4) Mustonen, J., Pasternack, A. : Associated Diseases in IgA nephropathy, *IgA Nephropathy*. Edited by Clarkson, A.R., Martius Nijhoff Publishing, Boston, 1987, pp. 47~65.
- 5) Dubois, E.L., Tuffanelli, D.L. : Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus. *JAMA*, 190 : 104~111, 1964.
- 6) Bell, E.T. : Glomerular lesions associated with endocarditis. *Am. J. Path.*, 8 : 639~663, 1932.
- 7) Morel-Maroger, L., Sraer, J., Herremans, G., et al. : Kidney in subacute endocarditis. *Arch. Path.*, 94 : 203~213, 1972.
- 8) 野本修平・吉田治義・金津和郎・他：各種自己抗体が陽性で、肝脾腫、汎血球減少、Basedow 病を伴い、亜急性細菌性心内膜炎から急速進行性糸球体腎炎を発症した 1 症例。日内会誌, 68 : 750~757, 1979.
- 9) Williams, R.C.Jr., Kunkel, H.G. : Rheumatoid factor, complement, and conglutinin aberrations in patients with subacute bacterial endocarditis. *J. Clin. Invest.*, 41 : 666~675, 1961.
- 10) Churchill, M.A.Jr., Geraci, J.E., Hunder, G.G. et al. : Musculoskeletal manifestations of bacterial endocarditis. *Ann. Int. Med.*, 87 : 754~759, 1977.
- 11) 五十嵐 謙一・木戸 成生・今成 朗・他：Cardio-bacterium hominis による感染性心内膜炎の 1 例。心臓, 19 : 876~881, 1987.
- 12) 勝 正孝：感染性心内膜炎。敗血症・感染性心内膜炎, 最近の診療, 勝 正孝, 藤森一平編集, 医典社, 東京, 1982, pp. 137~179.
- 13) Bayer, A.S., Theofilopoulos, A.N., Tillman, D.B. et al. : Use of circulating immune complex levels in the serodifferentiation of endocarditic and non endocarditic septicemias. *Amer. J. Med.*, 66 : 58~62, 1979.
- 14) Tan, E.M., Cohen, A.S., Fries, J.F. et al. : The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.*, 25 : 1271~1277, 1982.