□ 症 例 報 告

著明な腸管浮腫と麻痺性イレウスを伴った 全身性エリテマトーデスの1例

神内 謙至・佐野 統・柱本 照
高橋 由布子・小野寺 秀記・小林 裕
柳田 国雄*・加藤 治樹・近藤 元治

Jpn. J. Clin. Immun., 21 (1) : 48~56, 1998.

A case of systemic lupus erythematosus complicated with marked intestinal edema and paralytic ileus

Kenji Kamiuchi, Hajime Sano, Akira Hashiramoto,
Yufuko Takahashi, Hideki Onodera, Yutaka Kobayashi,
Kunio Yanagida*, Haruki Kato and Motoharu Kondo

The First Department of Internal Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine

**Department of Internal Medicine, Social Insurance Kyoto Hospital*

【Summary】

A 43-years-old female was admitted to our hospital because of facial erythema and photosensitivity in 1983 and was diagnosed as systemic lupus erythematosus (SLE). She was treated with betamethazone 2.5 mg/day as an outpatient. Abdominal pain and diarrhea were developed in September, 1995. So she was admitted to our hospital and diagnosed as having paralytic ileus. Ultrasonography showed marked intestinal edema. Forbidden oral intake and given antibiotics, she was satisfactorily improved in a few days, but the symptoms got worse soon. We forbade oral intake again. We performed a pulse therapy with 1 g of methylprednisolone and increased a dose of betamethasone 2.5 to 4.0 mg/day, but the symptoms were not improved. Since October 6 th, serum creatinine level (s-CRE) increased to 8.1 mg/dl at October, 20 th. We suspected the worsening of SLE nephropathy or drug-induced nephropathy, so we stopped a medication of pravastatin and used 50 mg/day of azathioprine. Moreover, we did a pulse therapy of methylprednisolone and a plasmapheresis. By these treatments, s-CRE level returned to normal range and paralytic ileus was completely improved.

The cause of hypercreatininemia was suspected to be rhabdomyolysis due to pravastatin.

The main cause of paralytic ileus with intestinal edema was suspected to be vascular disturbance of superior mesenteric arteries.

We consider that pulse therapy and plasmapheresis are useful for a patient of SLE with marked intestinal edema and paralytic ileus.

Key words : systemic lupus erythematosus,
paralytic ileus,
intestinal edema,
pravastatin

【概 要】

43歳、女性。昭和58年に発症のSLE。以後、少量ステロイドにより、外来治療中であった。平成7年9月より腹痛、下痢を認め、麻痺性イレウスの診断にて入院。超音波検査により、著明な腸管浮腫を認めた。保存的治療に加え、ステロイドパルス療法、ステロイド増量を行うも、症状は改善せず、血清クレアチニン値(s-CRE)は上昇した。SLE腎症の悪化、薬剤性腎障害が疑われたため、pravastatin(PS)等の薬剤投与を中止し、免疫抑制剤の変更、パルス療法、血漿交換療法を行った。その結果、s-CREは正常化し、同時にイレウスも改善した。腸管浮腫を伴う麻痺性イレウスの原因として、上腸間膜動脈末梢での血管病変が考えられた。高CRE血症の原因としては、PSによる横紋筋融解症が考えられるが、診断には至っていない。本例は、SLEに著明な腸管浮腫と麻痺性イレウスを併発し、パルス療法や血漿交換が有効であった興味深い症例である。

I. はじめに

全身性エリテマトーデス(SLE)に随伴する消化器症状として、食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢、腹痛¹⁾、さらに重篤な腹部病変として、イレウス、腹膜炎、消化管の潰瘍、穿孔などが知られている^{2,3)}。今回われわれは、経過中に著明な腸管浮腫に伴う麻痺性イレウス、薬剤性と考えられる高クレアチニン(CRE)血症を合併し、治療に難渋した症例を経験したため、若干の文献的考察を加え報告する。

II. 症 例

患 者：43歳、女性。

主 訴：腹痛

家族歴、既往歴：特記事項なし。

現病歴：昭和53年頃より顔面の蝶形紅斑、日光過敏症を認めた。昭和57年10月頃より右手指のしびれ感、左膝関節痛も出現したため、昭和58年に当科に精査入院し、SLEの診断をうけた。昭和59年に39°Cの発熱、全身倦怠感、関節痛などの症状と、抗核抗体の上昇、血清補体価の低下を認め、SLEの増悪として再入院し、ステロイドパルス療法などの治療を行った。以後、少量ステロイドにて外来治療を行いSLE

の疾患活動性は抑えられていた。しかし、平成7年6月に麻痺性イレウスを発症、他病院へ入院し軽快退院した。以後、当科外来にて少量ステロイド維持療法を行っていたが、平成7年9月10日頃より、再び、腹痛、下痢などの症状が出現し、症状の増強認めたため、9月14日当科外来を受診した。腹部レ線上、小腸ガスの増加およびニボー形成を認めたため、麻痺性イレウスと診断し、精査加療のため入院となった。

入院時現症：身長153cm、体重37kg。体温36.5°C、脈拍79/分、整。血圧104/68mmHg。顔面蝶形紅斑、両上肢、肩部、腹部にディスクイド疹を認めた。眼瞼結膜充血なし、眼球結膜黄疸なし、甲状腺腫なし、胸部異常所見なし、下腿浮腫あり。腹部は膨隆し、左腹部に軽度の反動性圧痛を認めた。肝脾腫触知せず、聴診にて腸雑音の低下を認め、直腸の指診では全方向とも圧痛を認めなかった。また、関節炎、レイノー現象などは認めなかった。9月15日の尿量は1000mlで、入院当初より頻尿、残尿感の訴えを認めていた。

入院時検査成績(表1)：尿中総蛋白5.2g/日、血中総蛋白5.0g/dl、アルブミン2.7g/dl、総コレステロール404mg/dlを認めたため、ネフローゼ症候群と診断した。BUN 42mg/dl、CRE 1.5mg/dlと

表 1 入院時検査成績

尿所見		生化学検査	
pH	6.0	LDH	5.53 IU/l
Glucose	(4+)	GOT	22 IU/l
Protein	(2+)	GPT	10 IU/l
Urobilinogen	(+ -)	ALP	118 IU/l
沈査		T-Bil	0.39 mg/dl
RBC	(+ -)	TP	5.0 g/dl
WBC	(+)	ALB	2.7 g/dl
Ep cell	(+)	BUN	
Bacteria	(+)	4.2 mg/dl	
全尿所見		CRE	
Glucose	2.7 g/dl	1.5 mg/dl	
TP	5.2 g/dl	Na	
β 2-mG	3177 μ g/dl	134 mmol/l	
糞便		K	
潜血	(-)	4.6 mmol/l	
血液		Cl	
WBC	9100 /ml	107 mmol/l	
RBC	428万 /ml	クレチニンクリアランス	
PLT	30.5万 /ml	36.3 ml/min	
ESR (60分)	67 mm	TCHO	
Fibrinogen	269 mg/dl	40.4 mg/dl	
免疫学的検査		HDL-C	
CRP	0.5 mg/dl	4.2 mg/dl	
RF	10 IU/ml以下	PL	
STS	(-)	37.7 mg/dl	
TPHA	(-)	TG	
抗加シリン抗体 (β 2GPI)	1.6 U/ml	4.07 mg/dl	
直接クームス	(+ -)	FBS	
間接クームス	(-)	110 mg/dl	
抗核抗体	80倍 (+)	HbA1c	
homogeneous, speckled		5.9 %	
抗ds-DNA抗体	(-)	HbA1	
抗RNP抗体	(+)	8.1 %	
抗Sm抗体	(-)	C3	
		72.3 mg/dl	
		C4	
		55.2 mg/dl	
		CH50	
		76.3 U/dl	
		IgA	
		211 mg/dl	
		IgG	
		83.5 mg/dl	
		IgM	
		11.6 mg/dl	
		免疫複合体-C1q	
		1.0 μ g/ml	
		免疫複合体-C3d	
		4.0 μ g/ml	

腎機能障害、空腹時血糖 110 mg/dl、HbA1c 5.9%と軽度の耐糖能異常を認めた。また、血沈 (1時間値) 67 mm と亢進を認めたが、CRP 0.5 mg/dl と炎症所見は軽度であった。C3 72.3 mg/dl、C4 55.2 mg/dl、CH 50 76.3 U/dl と補体価の低下は認めず、著明な SLE の活動性の亢進は認めなかった。

胸部レ線：骨軟部陰影、肺野に異常を認めず、CTR 39% と正常範囲であった。

腹部レ線：小腸ガス像と、ニボーが認められた (図 1A, B)。

腹部超音波検査：小腸腸管の著明な浮腫と、両側腎臓に軽度の水腎症を認めた。腹水は認めなかった。

入院後経過：絶食、飲水制限、輸液、抗生物質の投与により、腹部レ線上、小腸ガス像の改善を認めたため、9月18日より、経口摂取を開始した。しかし、9月20日の腹部レ線にて小腸ガスが再度増強し、再びイレウス症状を呈したため、絶食、飲水制限とした。この間、尿中蛋白は 3.5 g/日以上を持続し、血中総蛋白は 4.5 g/l まで低下したため、顔面、両手足の浮腫が著明となった。血中総コレステロール値は 400 mg/dl 以上となり、ネフローゼ症候群と診断した。9月25日より中心静脈栄養を開始し、さらに、9月27日より3日間、methylprednisolone 1g によるパルス療法を施行するとともに、9月30日より betameth-

図 1 腹部レ線像

上が入院時の立位像 (A) と臥位像 (B)

下が症状改善後の立位像 (C) と臥位像 (D)

入院時のレ線では、矢印に小腸ガス像およびニボーが認められる。症状改善後のレ線ではこれらのイレウス像は認められない。

asone (BM) を一日 2.5 mg より 4.0 mg に増量した。また、高脂血症に対し、9月30日より、pravastatin (PS) 20 mg/日を開始した。9月27日の腹部レ

線では小腸ガス像の改善を認めたため、9月28日より経口食を再度開始するも、10月2日の腹部レ線にて小腸ガス像の増悪を認めたため、再び絶食とした

図2 経過中の治療, イレウス症状, 尿量の経過

(図2). さらに, 10月6日頃より血清CREの上昇を認め, 10月20日には, BUN 14 mg/dl, CRE 8.1 mg/dl と, BUNとCREの解離がみられた。この時期非常に低栄養状態であったことより, BUNの上昇が明瞭でない腎障害が進行したものと考えられた。また, アシドーシスや高K血症は認めず, 尿量は利尿剤の増量により保たれていた。この時期に, 強度の全身倦怠感と筋脱力感を認めた。このため, PSによる薬剤性腎障害の可能性を考慮し, PS, neostigmine, pirenzepin, tocopherol nicotinateの投与を中止した。10月18日に mizoribine を azathioprine に変更し (図3), 10月20日より再度, パルス療法を施行した。10月24日に測定したミオグロビン値は 226 ng/ml, CK は 114 IU/l とミオグロビンの上昇を認めたが, CK は正常範囲内であった。さらに, 10月30日, 11月1日, 6日, 10日の計4回血漿交換を行った結果, 免疫グロブリンの低下を認めると共に (図4), 高CRE血症は改善した。11月2日の腹部レ線小腸ガスも改善したため (図1 A, B), 11月4日より経口食を開始したが, 以後は, イレウスの再発は見られなかった。

11月10日に白血球 $1100/\mu\text{l}$, ヘモグロビン 7.3 g/dl まで低下し, 11月14日に網状赤血球 0.4% と低値であったことより, azathioprine による骨髓抑制と考え, azathioprine の中止と, さらにパルス療法, 濃厚赤血球輸血, G-CSF の投与を行ったところ, 白血球数, ヘモグロビン値は改善した (図5)。

図5に示したように, 11月20日頃より再び, 血沈の著明な亢進と, ヘモグロビン値の低下を認めた。血漿交換に伴うリバウンド現象と考え, 11月26日に cyclophosphamide 200 mg の投与を行った。その結果, 血沈の亢進は改善し, 赤血球の輸血を必要とせずにヘモグロビン値も徐々に上昇した。

11月22日に betamethasone を 3.5 mg/日, 12月4日に 3.0 mg/日と適宜減量し, 12月16日に軽快退院となった。

以上が今回入院時の経過であるが, 平成7年6月にも同様のイレウス症状を呈し, 他院に入院した経歴があるためその経過を以下に示す。

他病院での経過: 平成7年6月に, 腹痛, 悪心, 嘔吐あり, 麻痺性イレウスと診断され, 他病院に入院した。入院時, 腹部CTにて著明な腸管浮腫を認めたた

図 3 投与された薬剤と腎機能の変化の推移

図 4 血漿交換による免疫グロブリン値の変化

め (図 6 B), 中心静脈栄養下に絶食とし, イレウス管挿入を行い, 保存的治療を行った。7 月 3 日に腹部血管造影を施行し, 空腸動脈末梢に血管増生と左結腸動脈末梢を中心に一部閉塞機転を示唆する所見を認めた (図 6 A)。SLE による血流障害が疑われたため, 上腸間膜動脈本幹より, prednisolone 20 mg を動脈

内注入した。その結果, 図 6 C のように, 症状および画像所見は徐々に改善し, 7 月 15 日に退院となった。

III. 考 察

本例は, 消化器症状として, 腹痛, 下痢, 悪心, 嘔吐を呈し, 入院時の腹部レ線にてニボー形成, 腹部超

図 5 経過中の治療と白血球数, Hb, ESR の変化

音波検査にて著明な腸管の浮腫を認めたため、イレウスと診断した。平成7年7月に、他院にて施行した腹部血管造影により血管内腔の途絶、狭窄を認めており、血管病変による麻痺性イレウスが示唆された。麻痺性イレウスの原因の一つとして、腸管粘膜の血流障害が考えられる。一般に、SLEでは血管炎と血栓形成による腸管粘膜の浮腫、びらんから、潰瘍形成、壊死に至る病態が認められる。組織学的には多発性動脈炎様の血管炎からフィブリノイド変性までの多彩な血管炎が報告されている⁴⁻¹⁰⁾。本例では、血管病変に対し組織学的検査を施行していないため血管炎による麻

痺性イレウスの診断には至っていない。平成7年9月には、当院で7月と同様の腸管浮腫を認め、今回のイレウスも、前回と同じ病態の麻痺性イレウスと考えられた。

また、SLEに合併する消化器症状の原因の一つとして、ループス膀胱炎も挙げることができる。症状としては、頻尿、排尿痛等の膀胱刺激症状や両側水腎症以外に、下痢、嘔吐、腹水、イレウス等の消化器症状が先行することが多いとされる。この膀胱刺激症状は間質性膀胱炎によるものであるため、膀胱刺激症状を呈しながら、検尿所見は正常であり、尿培養は陰性で

図 6 A) 上腸間膜動脈血管造影像：矢印に血管内腔の狭小化，途絶を認める。
 B) 他院入院時の腹部 CT：矢印に腸管の著明な浮腫を認める。
 C) 上腸間膜動脈本幹より prednisolone 20 mg 動脈内注入後の腹部 CT：明らかな腸管浮腫の改善を認める。

ある。さらに、ループス膀胱炎は血管炎の関与も考えられている¹¹⁻¹⁴⁾。治療としてはステロイド剤が有効であるが、治療開始までに長期間を経過すると、奏効しない場合が多いと言われている。本例では、イレウス症状を呈した時期に頻尿などの膀胱刺激症状や、軽度の両側水腎症を認め、尿路感染症は否定的であった。ループス膀胱炎の存在が疑われたが、膀胱生検を施行していないため、確診には至らなかった。

また、ステロイドの治療的投与により血栓症をきたすことも報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾。Jorgensen らは、膠原病および血液疾患の症例でステロイド投与により、APTT の短縮、第Ⅷ因子抗原の増加、fibrinogen、plasminogen の減少、AT III の増加が見られたと報告している¹⁷⁾。本例では入院時、APTT が 29.2 sec (対照 33.5 sec) と短縮し、fibrinogen も 192 mg/dl と減少しており、治療のために使用したステロイドが血栓症を誘発し、イレウスを遷延させた可能性も否定

できない。

また、本例で認めた高 CRE 血症は、PS 投与開始 3 日目より出現し、投与中止直前では 8.4 mg/dl の高値を示したが、中止とともに速やかに低下し、投与中止後 4 週で正常値に復帰した。臨床経過から、PS による薬剤性腎症が最も疑われた。PS 投与による腎障害の機序のひとつに、横紋筋融解症が挙げられる。典型的な横紋筋融解症では、下肢の脱力感、血中ミオグロビン、CPK、LDH、GOT、アルドラーゼの上昇、さらに尿中排泄ミオグロビンの増加に伴い、褐色尿を呈し急性腎不全を併発する^{18,19)}。本例では、腎障害の悪化した時期に強度の全身倦怠感と血清ミオグロビン値の上昇を認めたものの、他の筋原性酵素、即ち CPK、GOT 等の上昇は認めなかったため、横紋筋融解症の確定診断には至っていない。

PS の副作用として、腹痛、下痢、嘔気などの消化器症状が知られているが、これらの症状は、いずれも

軽症～中等症で、投薬継続中あるいは投薬中止により改善する²⁰⁾。本例では、腹痛、下痢、悪心、嘔吐の症状はPS投与前に出現しているため、これらの消化器症状とPSとの関連は低いと思われる。

また、本症例では、軽度の耐糖能障害を認めており、これによる血管病変や腎症が、今回の麻痺性イレ

ウスや、高CRE血症に影響を及ぼした可能性もある。今後、糖尿病に対する厳重な管理が必要と考えられる。

今回、SLEの経過中に麻痺性イレウスや、薬剤性腎障害を疑わせる高CRE血症を呈した興味深い症例を経験したので、若干の考察を含めて報告した。

文 献

- 1) Dubois, E.L., Tuffanelli, D.L.: Clinical manifestation of systemic lupus erythematosus. JAMA, 190: 104~111, 1964.
- 2) Couris, D.G., Block, M.A., Rupe, C.E.: Gastrointestinal complications of collagen diseases, Arch. Surg., 89: 695~700, 1964.
- 3) Matolo, N.M., Albo, D.J.: Gastrointestinal complication of collagen vascular disease. Am. J. Surg., 122: 678~682, 1971.
- 4) 吉岡博昭・藤田峻作・小泉岳夫・他2名: SLEの経過中に ischemic colitis を認めた1治験例. 臨放線, 27: 291~294, 1982.
- 5) 小関 新・渡部和美・樺沢真理子・他3名: 激しい消化器症状をくりかえした lupus vasculitis の一症例. 聖マリアンナ医大誌, 11: 192~196, 1983.
- 6) 岡 美里・朝倉一郎・比嘉真理子・他2名: イレウスで発症した SLE の1例. 内科, 67: 158~161, 1991.
- 7) 刀塚俊起・伊東俊夫・大橋紳一郎・他8名: 急性腹症で発症した全身性エリテマトーデスの1例. 臨床リウマチ, 1: 218~224, 1988.
- 8) 飯田三雄・末兼浩史・望月祐一・他5名: 全身性エリテマトーデス患者に見られた腸病変. 胃と腸, 26: 1235~1246, 1991.
- 9) 川村 肇・樫田信之・押味和夫・他8名: ステロイド治療中断後回腸壊死と腎症急性増悪をきたした全身性エリテマトーデスの1例. 日臨免疫会誌, 3: 96~103, 1977.
- 10) 佐井嘉之・後藤良典・岡村正造・他1名: 経過中に腎不全の再燃と麻痺性イレウスを生じた SLE の1例. 皮の臨, 35: 843~849, 1993.
- 11) 高林克日己・杉山隆夫: ループス膀胱炎. 医学のあゆみ, 173: 53~56, 1995.
- 12) 末廣 正・中内 優・田原 潔・他5名: ループス膀胱炎による急性腎不全で再燃した SLE の1例. 日腎会誌, 36: 1483, 1994.
- 13) 飯尾昭三・横山雅好・岩田英信・他1名: ステロイド療法が著功したループス膀胱炎の1例. 西日泌, 54: 355~360, 1992.
- 14) 高林克日己・末石 真・富岡玖夫・他6名: ループス膀胱炎の4例. 日内会誌, 74: 1579~1585, 1985.
- 15) 宍戸道弘, 大田祐治, 市木 拓・他1名: 両側肺動脈血栓症を合併した Idiopathic pulmonary fibrosis の1剖検例. 日胸疾患会誌, 32: 1026~1031, 1994.
- 16) Cosgriff, S.W., Diefenbach, A.F., Vogt, W.: Hypercoagulability of the blood associated with ACTH and cortisone therapy. Am. J. Med., 9: 752~756, 1950.
- 17) Jørgensen, K.A., Sørensen, P., Freund, L.: Effect of glucocorticosteroids on some coagulation tests. Acta Haemat., 68: 39~42, 1982.
- 18) 服部 功・小野賢一・松本 功・他7名: 抗精神病薬と抗脂血剤 (pravastatin) の長期投与が関与したと思われる横紋筋融解症の1例. 精神医, 37: 391~395, 1995.
- 19) 佐藤典子・遠藤きよ子・安増直子・他6名: 添付文書未記載のプラバスタチンの副作用. 医薬ジャーナル, 30: 2659~2664, 1994.
- 20) 中谷矩章・後藤由夫・吉田 尚・他19名: 高脂血症に対する CS-514 (pravastatin) の臨床効果. 臨医薬, 4: 201~227, 1988.